



# Réaction de trifluorométhylthiolation électrophile et synthèse de radioligands en imagerie médicale TEP pour la protéine $\alpha$ -synucléine

Sebastien Alazet

## ► To cite this version:

Sebastien Alazet. Réaction de trifluorométhylthiolation électrophile et synthèse de radioligands en imagerie médicale TEP pour la protéine  $\alpha$ -synucléine. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10138 . tel-01285186

**HAL Id: tel-01285186**

**<https://theses.hal.science/tel-01285186>**

Submitted on 9 Mar 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE**

Présentée devant

**L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale de Chimie**

Pour l'obtention du **DIPLÔME DE DOCTORAT**

**Spécialité Chimie**

(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenance le 2 octobre 2015-06-12

Par **Sébastien Alazet**

**Réaction de trifluorométhylthiolation électrophile  
et  
Synthèse de radioligands en imagerie médicale TEP  
pour la protéine  $\alpha$ -synucléine.**

---

Jury composé de :

Professeur Antonio Togni, ETH Zurich, Rapporteur

Docteur Emmanuel Magnier, Université de Versailles-Saint-Quentin, Rapporteur

Docteur Marc Taillefer, Institut Charles Gerhardt, ENSCM, Examineur

Professeur Marc Lemaire, Université de Lyon, Président du jury

Professeur Luc Zimmer, Université de Lyon, Co-directeur de thèse

Docteur Thierry Billard, Université de Lyon, Directeur de thèse



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## **Président de l'Université**

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

## **M. François-Noël GILLY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

## **COMPOSANTES SANTE**

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

## **COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme Caroline FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE





# Sommaire général

<b>Abréviations</b>	<b>1</b>
<b>Partie 1 : Réaction de trifluorométhylthiolation</b>	<b>4</b>
<b>Introduction</b>	<b>5</b>
<b>Chapitre 1 : Trifluorométhylthiolation</b>	<b>9</b>
<b>1 Bibliographie</b>	<b>10</b>
1.1 Méthodes indirectes	10
1.1.1 Fluoruration des perhalogénométhylsulfures	10
1.1.2 Trifluorométhylation radicalaire et par transfert mono-electronique	11
1.1.3 Trifluorométhylation électrophile	14
1.1.4 Trifluorométhylation nucléophile	16
1.2 Méthodes directes	17
1.2.1 Trifluorométhylthiolation radicalaire	18
1.2.2 Trifluorométhylthiolation nucléophile	21
1.2.3 Trifluorométhylthiolation électrophile	31
<b>2 Résultats et discussions – Formation de la liaison C-SCF<sub>3</sub></b>	<b>43</b>
2.1 Trifluorométhylthiolation d'alcynes terminaux	43
2.1.1 Rappels bibliographiques	43
2.1.2 Résultats et discussions	44
2.2 Trifluorométhylthiolation de dérivés carbonylés	49
2.2.1 Rappels bibliographiques	49
2.2.2 Résultats et discussions	51
2.3 Substitution électrophile aromatique	69
2.3.1 Rappels bibliographiques	69
2.3.2 Résultats et discussions	70
2.4 Trifluorométhylthiolation sélective d'hétérocycles aromatiques	74
2.4.1 Rappels bibliographiques	74
2.4.2 Résultats et discussions	75
2.5 Réactions de couplages avec les acides boroniques	78
2.5.1 Rappels bibliographiques	78

2.5.2	Résultats et discussions	79
<b>3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>88</b>
<b>4</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>89</b>
4.1	Généralités	89
4.2	Trifluoromethylthiolation of terminal alkynes.	91
4.3	Trifluoromethylthiolation of carbonyl compounds	96
4.3.1	Synthesis of precursors	96
4.3.2	General procedure in basic condition	99
4.3.3	General procedure in acidic condition	101
4.3.4	Synthesis of trifluoromethylthiolated carbonyl compounds	101
4.4	Electrophilic aromatic trifluoromethylthiolation	121
4.5	Selective deprotonation of Heteroarenes and trifluoromethylthiolation	126
4.6	Copper catalyzed trifluoromethylthiolation of boronic acid	131
<b>5</b>	<b>Références bibliographiques</b>	<b>139</b>
<b>Chapitre 2 :</b>	<b>Vers un nouveau groupement fluoré : NSCF<sub>3</sub></b>	<b>145</b>
<b>1</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>146</b>
1.1	Utilisation de CF <sub>3</sub> SCI	147
1.2	Utilisation de CF <sub>3</sub> SSCF <sub>3</sub>	148
1.3	Utilisation du réactif de Shibata 3	148
1.4	Utilisation de trifluorométhanesulfénamides	148
1.4.1	Utilisation de la N-trifluorométhylthiophtalimide 2a	149
1.4.2	Utilisation de la N-trifluorométhylthiosaccharine 2c	149
1.5	Utilisation du réactif de Ruppert-Prakash et du DAST	149
<b>2</b>	<b>Résultats et discussions</b>	<b>151</b>
<b>3</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>154</b>
3.1	Généralités	154
3.2	Direct electrophilic N-trifluoromethylthiolation of amines with trifluoromethanesulfenamide	155
<b>4</b>	<b>Références bibliographiques</b>	<b>162</b>
<b>Chapitre 3 :</b>	<b>Extension à la perfluoroalkylthiolation</b>	<b>150</b>
<b>1</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>164</b>
1.1	Par voie indirecte	164
1.1.1	Utilisation d'iode hypervalent	164

1.1.2	Utilisation de $R_f-I$	165
1.1.3	Utilisation de $R_f-CO_2K$	166
1.2	Par voie directe	167
<b>2</b>	<b>Résultats et discussions</b>	<b>169</b>
2.1	Synthèse des réactifs	169
2.2	Réaction de pentafluoroéthylthiolation	170
2.2.1	Utilisation du composé <b>1f</b>	170
2.2.2	Utilisation du composé <b>1h</b>	170
<b>3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>174</b>
<b>4</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>175</b>
4.1	Généralités	175
4.2	Synthesis of reagents <b>1f</b> and <b>1h</b>	176
4.3	Pentafluoroethylthiolation of terminal alkynes	177
4.4	Pentafluoroethylthiolation of secondary amine	179
4.5	Pentafluoroethylthiolation of carbonyls compounds	180
4.6	Pentafluoroethylthiolation of grignard reagents	181
4.7	Pentafluoroethylthiolation of electron rich arenes by $S_EAr$	182
<b>5</b>	<b>Références bibliographiques</b>	<b>183</b>

## **Partie 2 : Synthèse de radioligands en imagerie médicale TEP pour la protéine $\alpha$ -synucléine** **184**

<b>Introduction</b>	<b>187</b>
<b>1 Bibliographie</b>	<b>188</b>
1.1 L' $\alpha$ -synucléine	188
1.2 La tomographie par émission de positons	189
1.2.1 Principe	189
1.2.2 La radioactivité	189
1.2.3 Production des radionucléides	189
1.2.4 Production de radiotraceur	190
1.2.5 La fluoration nucléophile	190
1.2.6 Formulation du radiotraceur	191
1.2.7 L'acquisition de l'image	192
1.3 Les radioligands de l' $\alpha$ -synucléine	193
1.3.1 Intérêt	193

1.3.2	Principaux radioligands développés en TEP	193
1.3.3	Objectifs	194
<b>2</b>	<b>Résultats et discussions</b>	<b>196</b>
2.1	Synthèse des radioligands	196
2.1.1	Espaceur triple liaison	196
2.1.2	Espaceur triazole	201
2.1.3	Conclusion	206
2.2	Radiomarquages et évaluations biologiques	207
2.2.1	Autoradiographie in vitro	207
2.2.1	Tests de Binding	208
2.2.2	Radiomarquage	211
<b>3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>213</b>
<b>4</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>214</b>
4.1	Généralités	214
4.2	Synthesis of 2-bromobenzimidazole derivatives <b>31</b> and <b>50</b>	215
4.3	Synthesis of fluoronated chains and tosylated chains	215
4.4	Sonogashira coupling	218
4.5	Deprotection of TIPS group	220
4.6	Deprotection of Boc group of <b>33a</b> , <b>33b</b> and <b>33c</b>	221
4.7	Alkylation and sulfonylation of <b>35a</b>	222
4.8	Synthesis of triazole spacer with click chemistry	227
<b>5</b>	<b>Références bibliographie</b>	<b>231</b>
	 <b>Conclusion générale</b>	 <b>233</b>



## Abréviations

Å : Angström

°C : degré Celsius

δ : déplacement chimique exprimé en ppm

Ac : acétyle

ACN : acétonitrile

Ar : aryle

Boc : tert-butoxycarboxyle

Bpy : 2,2'-bipyridine

Bn : benzyle

Bq : Becquerel

Bu : butyle

Ci : Curie

COD : 1,5-cyclooxadiène

CSA : (+)-Camphor-10-sulfonic acid

d : doublet

DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

(DHQD)<sub>2</sub>Pyr : Hydroquinidine-2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinediyl diether

DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine

DMAC : diméthylacétamide

DMAP : 4-diméthylaminopyriine

dmbpy : 4,4'-Di-*methyl*-2,2'-dipyridyl

DME : diméthoxyéthane

DMEDA : *N,N*-diméthyléthylènediamine

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

dtbpy : 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl

Et : éthyle

FGD : fluorodésoxyglucose

g : gramme

h : heure

Het : hétérocycle

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute pression  
 Hz : Hertz  
*i*Pr : *iso*-propyl  
 IUPAC : *international union of pure and applied chemistry*  
 K<sub>i</sub> : constante d'affinité  
 Liq. : liquide  
 M : molarité (concentration)  
 m : multiplet  
 Me : méthyle  
 MeSal : 3-methylsalicylate  
 Min : minute  
 mL : millilitre  
 mol : mole  
 NMP : N-méthyl-2-pyrrolidone  
 Phat : phatamide  
 Ph : phényle  
 Phen : 1,10-Phénantroline  
 ppm : partie par million  
 Pyr : pyridine  
 q : quaduplet  
 RCY : rendement radiochimique  
 Rdt : rendement  
 RMN : résonance magnétique nucléaire  
 s : singulet  
 S<sub>N</sub>Ar : substitution nucléophile aromatique  
 t : triplet  
 T : température  
 t.a. : température ambiante  
 TASF : Tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate  
 TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium  
 TBAT : *Tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate*  
 tBuBrettPhos : 2-(Di-*tert*-butylphosphino)-2',4',6'- triisopropyl-3,6-diméthoxy-1,1'-biphenyl  
 Tc : thiophene-2-carboxylate  
 TDAE : Tetrakis(diméthylamino)éthylène  
 TEP : tomographie par émission de positons  
 Tf : trifluorométhanesulfonyle  
 TFA : acide trifluoroacétique  
 THF : tétrahydrofurane



TMG : 1,1,3,3-Tetramethylguanidine

TMS (RMN) : tétraméthylsilane

TMS (groupement) : triméthylsilyle

Ts : tosyle

UV : ultraviolet



## **Partie 1 :**

### **Réaction de trifluorométhylthiolation électrophile**

## Introduction

Les composés organiques fluorés sont incontournables dans notre quotidien, puisqu'ils sont à l'origine de nombreuses applications : colorants, tensioactifs, gaz propulseurs pour aérosols, revêtements anti-adhésifs (téflon®), textiles (Gore-tex®), protection des plantes et cultures, médicaments divers, substituts sanguins et matériaux biocompatibles.<sup>[1]</sup> Ces propriétés si particulières sont induites par la présence d'un ou plusieurs atomes de fluor.

L'atome de fluor est l'atome le plus abondant dans la croûte terrestre. Il est principalement sous formes de fluorures minéraux insolubles. Paradoxalement, peu de produits organiques fluorés sont représentés dans la nature.<sup>[2]</sup> Henri Moissan (Prix Nobel de chimie en 1906) a été le premier chercheur à isoler le fluor élémentaire. En 1896, c'est Ferdinand Swarts qui décrit pour la première fois la synthèse d'un composé fluoré fonctionnalisé, le fluoroacétate de méthyle. D'un point de vue pharmacologique, c'est en 1943 que la première étude concernant la toxicologie des produits fluorés a été publiée. Cette étude portait sur la toxicologie de la plante sud-africaine *Dichapetalum cynmosum* qui sécrète de l'acide fluoroacétique.<sup>[3]</sup>

Les fluorocorticoïdes<sup>[4]</sup> et la 5-Fluorouracile<sup>[5]</sup> (Schéma 1) ont été les premiers composés fluorés à intérêts thérapeutiques grâce à leurs propriétés physico-chimiques et biologiques, dues à la présence de l'atome de fluor.<sup>[6]</sup>

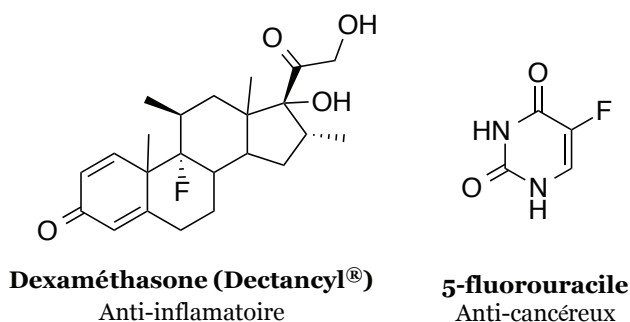


Figure 1

L'inertie chimique et métabolique des molécules fluorées s'explique par une liaison C-F (486 kJ/mol) plus forte que la liaison C-H (414 kJ/mol).<sup>[6a]</sup> L'introduction d'atomes de fluor sur une molécule organique modifie fortement leur environnement électronique, car le fluor est l'élément le plus électronégatif ( $\chi = 3,98$  sur l'échelle de Pauling)<sup>[6a]</sup>, sans trop perturber son environnement stérique du fait de la taille relativement petite du fluor (Rayon de Van Der Waals = 1.47 Å)<sup>[6a]</sup>.

La lipophilie des molécules organiques peut également être augmentée par l'addition de fluor. Ainsi le fluor influe sur les propriétés pharmacocinétiques en facilitant les pénétrations transmembranaires (biodisponibilité).<sup>[6]</sup>

Le fluor se comporte comme un bio-isostère des groupements  $-H$ ,  $-OH$  et  $-NH_2$ . D'autres groupements fluorés ont alors été envisagés pour mimer d'autres fonctions (Schéma 2).<sup>[6]</sup>

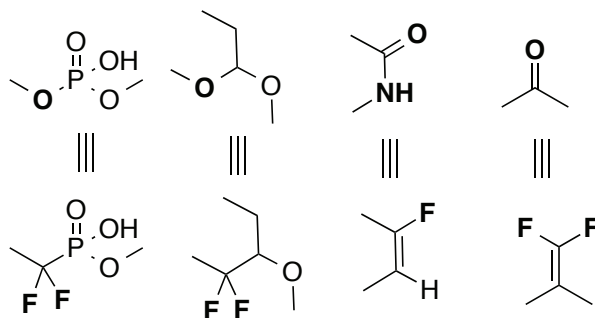


Figure 2

Cependant, ces mimes fluorés ne sont pas représentatifs des motifs les plus récurrents en chimie médicinale. Un simple atome de fluor ou un groupement trifluorométhyle est incorporé dans les agents anti-infectieux anti-inflammatoires, antitumoraux, antiviraux ou autres médicaments du système nerveux central. (Schéma 3). Les progrès méthodologiques sont à l'origine de cette large utilisation de la monofluoruration et de la trifluorométhylation.<sup>[7]</sup>

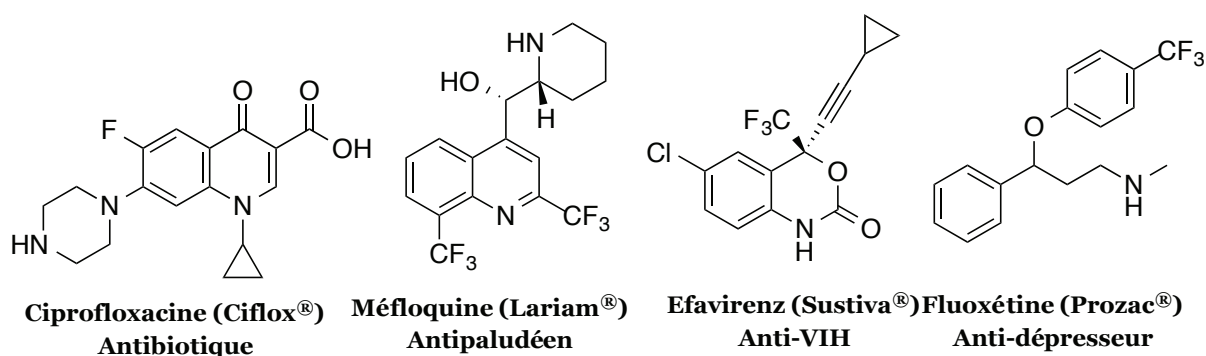


Figure 3

Pour notre part, nous nous sommes intéressés au groupement  $SCF_3$  et aux méthodes capables d'introduire ce groupement sur des molécules organiques. Ce motif, est encore peu représenté dans les produits agrochimiques et en chimie médicinale, même s'il possède des propriétés physico-chimique intéressantes pour l'élaboration de nouveaux substrats à visée thérapeutique.<sup>[8]</sup>

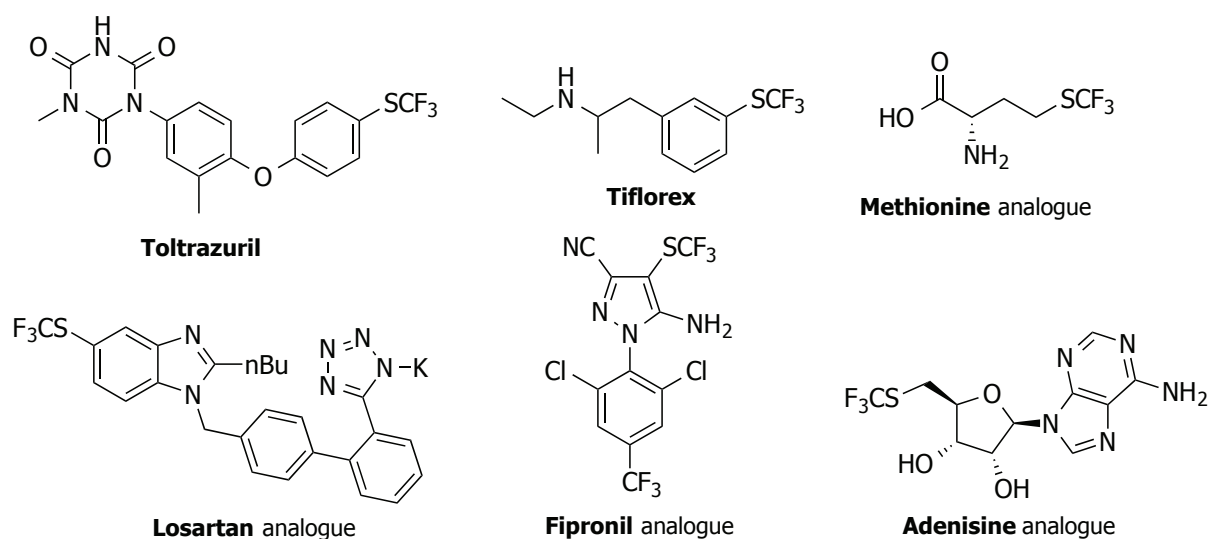


Figure 4: Produits agrochimiques et à visée thérapeutique.

Un de ses intérêts majeurs est son importante constante de Hansh-Léo ( $\pi = 1.44$ ),<sup>[9]</sup> comparée aux autres groupements fluorés (Tableau 1). Par conséquent, son introduction sur un substrat organique devrait modifier considérablement sa lipophilie.

Substituant	$\pi_R$	Substituant	$\pi_R$
F	0.14	OCH <sub>3</sub>	-0.02
Cl	0.71	OCF <sub>3</sub>	1.04
NO <sub>2</sub>	-0.27	SCH <sub>3</sub>	0.61
CH <sub>3</sub>	0.56	SCF <sub>3</sub>	1.44
CF <sub>3</sub>	0.88	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-1.63
OH	-0.67	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	0.55

Tableau 1

Le travail qui suit s'articule donc autour de méthodologies développées pour introduire le groupement SCF<sub>3</sub> sur des molécules organiques variées à l'aide de nouveaux réactifs développés au laboratoire, les trifluorométhanesulfénamides.

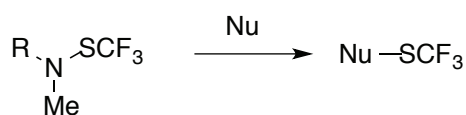


Schéma 2

## Références bibliographiques

- [1] a) A. Becker, *Inventory of Industrial Fluoro-biochemicals*, Eyrolles, Paris, **1996**; b) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589; c) P. Maienfisch, R. G. Hall, *CHIMIA International Journal for Chemistry* **2004**, *58*, 93-99; d) C. Isanbor, D. O'hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319; e) K. Muller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886; f) in *Fluorine and Health: Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals* (Eds.: A. Tressaud, G. Haufe), Elsevier Science, **2008**; g) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2008**; h) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369; i) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330; j) in *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Ed.: I. Ojima), Wiley, Chichester, **2009**.
- [2] David, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133.
- [3] J. Mann, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 381-436.
- [4] J. Fried, E. F. Sabo, *JACS* **1954**, *76*, 1455-1456.
- [5] C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663-666.
- [6] a) T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, **2000**; b) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11; c) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley, Weinheim, **2013**; d) P. W. Swaan, D. J. Abraham in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc., **2003**; e) E. H. Kerns, L. Di, G. T. Carter, D. J. Abraham in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc., **2003**; f) U. Fagerholm, D. J. Abraham in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc., **2003**; g) G. E. Amidon, X. He, M. J. Hageman, D. J. Abraham in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc., **2003**; h) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews* **1997**, *23*, 3-25; i) C. A. Lipinski, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2000**, *44*, 235-249.
- [7] a) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264; b) V. Gouverneur, K. Seppelt, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 563-565.
- [8] a) B. R. Langlois, T. Billard, S. Large, N. Roques, Brussels, Belgium, **1999**; b) L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, K. I. Petko, D. V. Fedyuk, Brussels, Belgium, **1999**; c) L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, K. I. Petko, D. V. Fedyuk, R. Handrock, S. S. Shavaran, B. M. Klebanov, S. Herzig, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 87-94; d) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827-856; e) X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2014**, *115*, 731-764.
- [9] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

# Chapitre 1 : Trifluorométhylthiolation

## Sommaire

<b>1</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>10</b>
1.1	Méthodes indirectes	10
1.1.1	Fluoration des perhalogénométhylsulfures	10
1.1.2	Trifluorométhylation radicalaire et par transfert mono-electronique	11
1.1.3	Trifluorométhylation électrophile	14
1.1.4	Trifluorométhylation nucléophile	16
1.2	Méthodes directes	17
1.2.1	Trifluorométhylthiolation radicalaire	18
1.2.2	Trifluorométhylthiolation nucléophile	21
1.2.3	Trifluorométhylthiolation électrophile	31
<b>2</b>	<b>Résultats et discussions – Formation de la liaison C-SCF<sub>3</sub></b>	<b>43</b>
2.1	Trifluorométhylthiolation d'alcynes terminaux	43
2.1.1	Rappels bibliographiques	43
2.1.2	Résultats et discussions	44
2.2	Trifluorométhylthiolation de dérivés carbonylés	49
2.2.1	Rappels bibliographiques	49
2.2.2	Résultats et discussions	51
2.3	Substitution électrophile aromatique	69
2.3.1	Rappels bibliographiques	69
2.3.2	Résultats et discussions	70
2.4	Trifluorométhylthiolation sélective d'hétérocycles aromatiques	74
2.4.1	Rappels bibliographiques	74
2.4.2	Résultats et discussions	75
2.5	Réactions de couplages avec les acides boroniques	78
2.5.1	Rappels bibliographiques	78
2.5.2	Résultats et discussions	79
<b>3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>88</b>
<b>4</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>89</b>
4.1	Généralités	89
4.2	Trifluorométhylthiolation of terminal alkynes.	91
4.3	Trifluorométhylthiolation of carbonyl compounds	96
4.3.1	Synthesis of precursors	96



4.3.2	General procedure in basic condition	99
4.3.3	General procedure in acidic condition	101
4.3.4	Synthesis of trifluoromethylthiolated carbonyl compounds	101
4.4	Electrophilic aromatic trifluoromethylthiolation	121
4.5	Selective deprotonation of Heteroarenes and trifluoromethylthiolation	126
4.6	Copper catalyzed trifluoromethylthiolation of boronic acid	131

# Chapitre 1 : Trifluorométhylthiolation

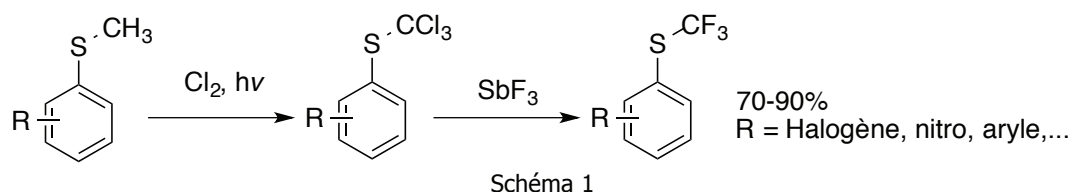
## 1 Bibliographie

La partie suivante fait un état de l'art de la « chimie du  $SCF_3$  » de 1936 à mars 2015.

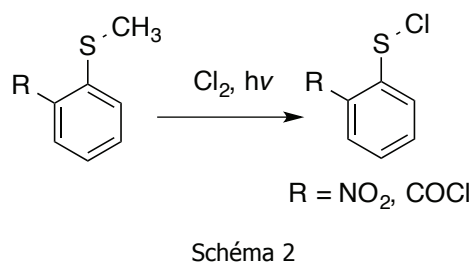
### 1.1 Méthodes indirectes

#### 1.1.1 Fluoration des perhalogénométhylsulfures

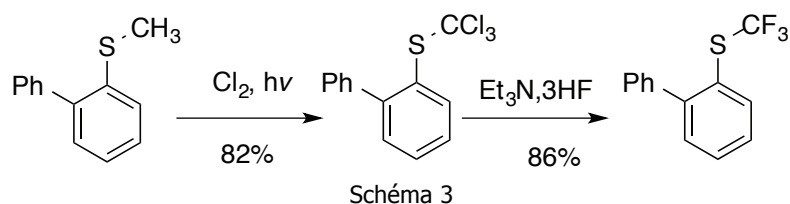
La réaction de Swarts, via un échange halogène-fluor, est l'une des plus anciennes méthodes à partir de perhalogénométhylsulfures pour obtenir des dérivés fluorés. Les travaux de Yagupolskii concernent la fluoration de trichlorométhylsulfures avec du  $SbF_3$  (Schéma 1).<sup>[1]</sup>



Essentiellement en série aromatique, la limite de cette méthode réside dans la première étape. La chloration des méthylsulfures n'est pas possible à partir des aryl(trichlorométhyl)sulfures substitués en position *ortho* par des groupements électroattracteurs (Schéma 2). On assiste alors à la formation d'un chlorure de sulfényle aromatique via la rupture de la liaison S-CH<sub>3</sub>.<sup>[2]</sup>



L'acide fluorhydrique gazeux ou le complexe commercial «  $Et_3N, 3HF$  », liquide et plus facile d'emploi, sont capables d'effectuer cet échange halogène-fluor (Schéma 3).<sup>[3]</sup>



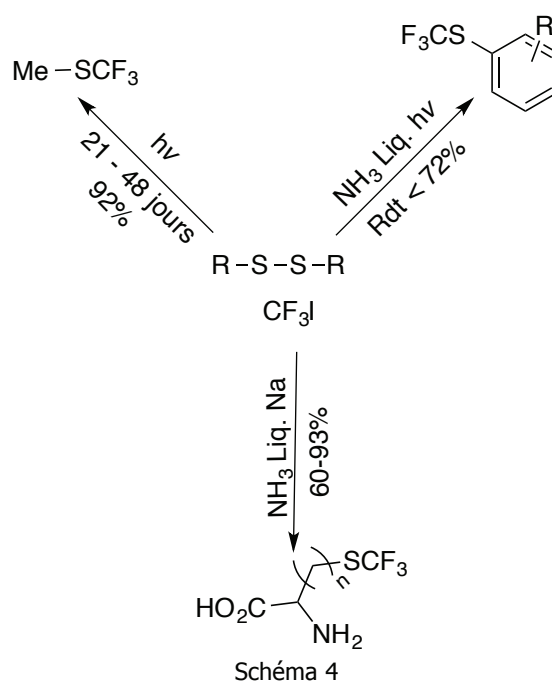
### 1.1.2 Trifluorométhylation radicalaire et par transfert mono-électronique

Dans ce paragraphe, nous allons détailler les différentes sources de radicaux  $\text{CF}_3^\bullet$  qui ont été étudiées dans le cadre de la trifluorométhylation radicalaire de composés soufrés.

#### 1.1.2.1 Utilisation de $\text{CF}_3\text{I}$

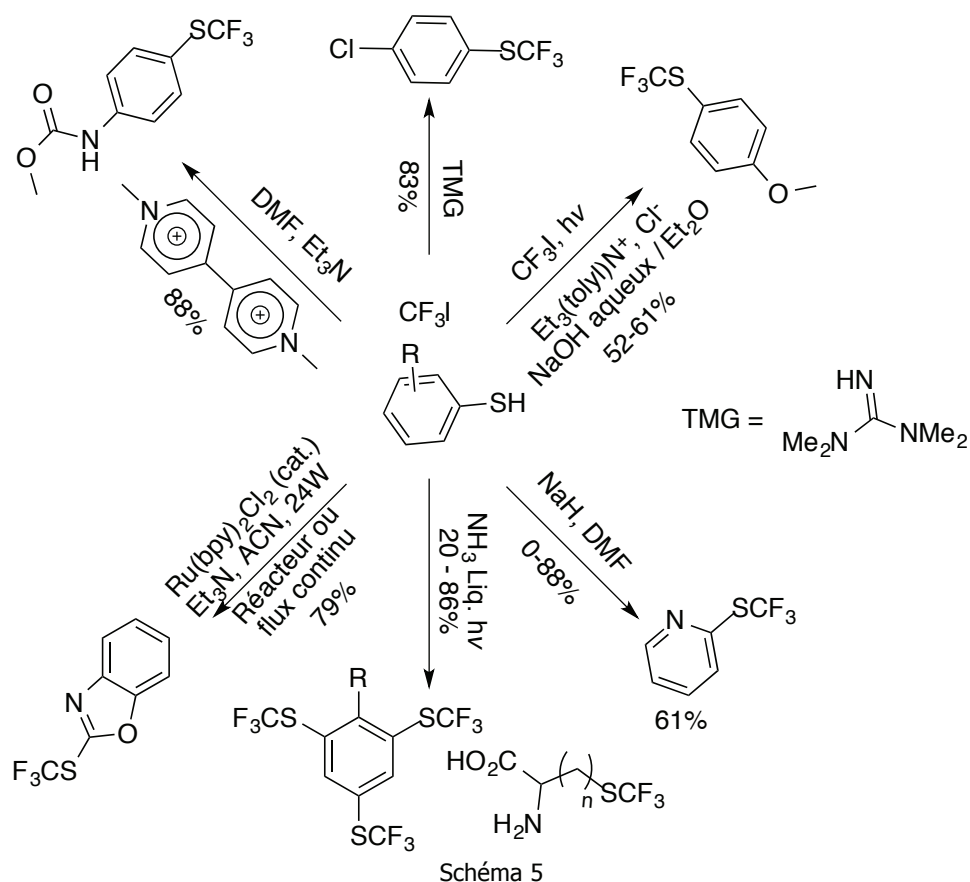
L'irradiation du iodotrifluorométhane en présence de dialkyl- ou de diaryl-disulfures a été l'une des premières voies d'accès aux trifluorométhylthioéthers.<sup>[4]</sup>

La réaction sur un substrat aliphatique est décrite comme extrêmement lente, donnant lieu à la formation parasite de fluoroforme provenant de l'abstraction d'un atome d'hydrogène par  $\text{CF}_3^\bullet$ .<sup>[4a]</sup> L'utilisation d'ammoniac liquide est nécessaire pour la réaction avec les disulfures aromatiques.<sup>[4b]</sup> Pour pallier aux problèmes liés à la photochimie, Shibata *et coll.* ont développé une méthode utilisant du sodium métallique sur des dérivés de la méthionine (Schéma 4).<sup>[5]</sup>



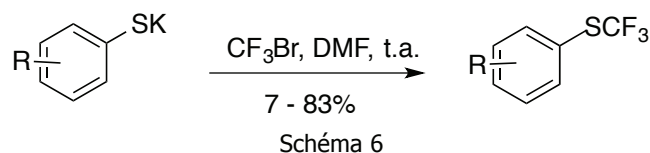
Les thiols, aromatiques<sup>[6]</sup> ou aliphatiques,<sup>[7]</sup> peuvent également réagir avec  $\text{CF}_3\text{I}$  (Schéma 5). Le groupe de Yagupolskii a montré que cette même réaction pouvait être menée dans des conditions de transfert de phase sans affecter les rendements.<sup>[8]</sup> Afin de ne pas utiliser la photochimie, Koshechko *et coll.* ont décrit l'utilisation de méthylviologen comme amorceur de radicaux.<sup>[9]</sup> Il est également possible d'utiliser des thiolates de sodium comme nucléophile vis à vis du  $\text{CF}_3\text{I}$ , via un processus de transfert d'électrons.<sup>[10]</sup> Très récemment, une méthode en flux continu ou en réacteur avec des catalyseurs photoredox activés par des lampes UV a été développée.<sup>[11]</sup> Ce système permet de s'affranchir de conditions drastiques, comme l'utilisation de sodium métallique ou d'ammoniac liquide. Le  $\text{CF}_3\text{I}$  ayant un point d'ébullition de  $-22.5^\circ\text{C}$ , il est difficile de l'utiliser sans matériel adéquat. Le groupe de Ritter a, récemment, réussi à former des complexes stables et liquides à température ambiante, en utilisant la

TMG (tetraméthylguanidine), en se basant sur l'interaction entre l'iode et un atome d'azote.<sup>[12]</sup> Ces complexes semblent conserver la réactivité de  $\text{CF}_3\text{I}$ .



#### 1.1.2.2 Utilisation de $\text{CF}_3\text{Br}$ ou de $\text{CF}_2\text{X}_2$ ( $\text{X} = \text{Cl}$ ou $\text{Br}$ )

Malgré sa réactivité plus faible que  $\text{CF}_3\text{I}$ , l'équipe de Wakselman a étudié le bromotrifluorométhane en raison de son coût et de sa toxicité plus faible ainsi que d'une plus grande disponibilité (Schéma 6). Via un transfert mono-électronique, le  $\text{CF}_3\text{Br}$  constitue également un réactif efficace de trifluorométhylation des thiolates.<sup>[13]</sup>



Une surpression de  $\text{CF}_3\text{Br}$  (2 à 13 atm) est nécessaire afin de maintenir une concentration constante suffisante de ce gaz peu soluble dans le DMF.

Les thiolates peuvent également réagir avec les Halons du type  $\text{CF}_2\text{BrX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}$  ou  $\text{Br}$ ) pour fournir des dérivés  $\text{RSCF}_2\text{Br}$  (Schéma 7).<sup>[14]</sup> Une fois les composés  $\text{RSCF}_2\text{Br}$  synthétisés, un échange halogène-fluor permet d'obtenir les trifluorométhylthioéthers correspondants.<sup>[14]</sup>

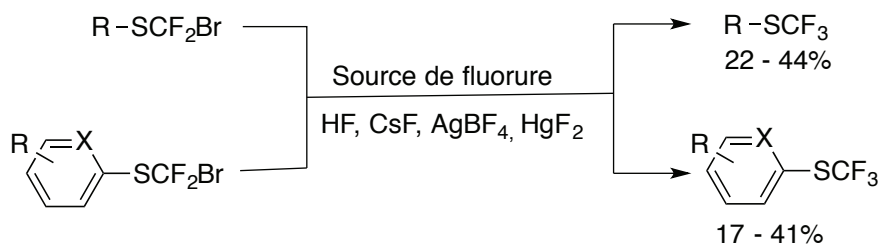


Schéma 7

Les (trifluorométhyl)thioéthers peuvent être obtenus à partir de CF<sub>3</sub>Br et de disulfures aliphatiques ou aromatiques en utilisant le radical anion du dioxyde de soufre comme réducteur de CF<sub>3</sub>Br (Schéma 8).<sup>[15]</sup>

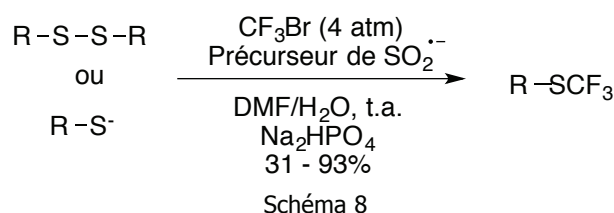


Schéma 8

Le dithionite de sodium, l'hydroxyméthanesulfinate de sodium ou Rongalite (HOCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na), l'hydroxyméthanesulfinate de zinc ou Décroline ((HOCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na)Zn) et les couples formiates de sodium/SO<sub>2</sub> ou zinc/SO<sub>2</sub> peuvent être les précurseurs du radical anion SO<sub>2</sub><sup>•-</sup>. On notera que pour neutraliser le dioxyde de soufre formé pendant la réaction, l'hydrogénophosphate de sodium est ici nécessaire. Le radical anion SO<sub>2</sub><sup>•-</sup> peut également être généré par électrochimie<sup>[16]</sup> en utilisant du SO<sub>2</sub> en solution.<sup>[16-17]</sup>

### 1.1.2.3 Utilisation de CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SR et CF<sub>3</sub>COSR

Le triflinate (ou trifluorométhanesulfinate) de sodium (maintenant appelé réactif de Langlois), peut également produire un radical CF<sub>3</sub><sup>•</sup> en présence d'hydroperoxyde de tertiobutyle (Schéma 9). Un disulfure peut alors piéger ce radical, formé par oxydation.<sup>[18]</sup> Cependant, seule la moitié du disulfure est utilisée dans cette réaction, car l'autre moitié est suroxydée.

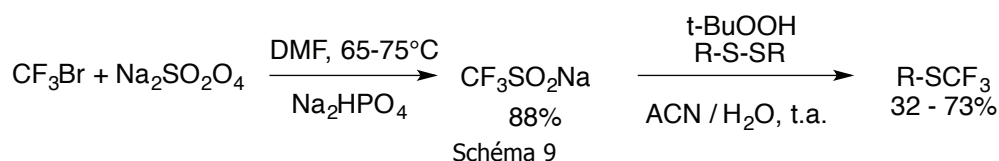
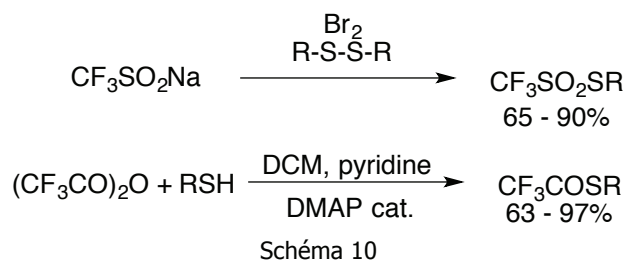
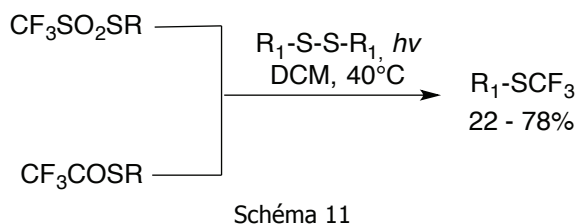


Schéma 9

Par la suite, l'utilisation de trifluorométhanesulfonates (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>SR) et de trifluorothioacétates (CF<sub>3</sub>COSR) respectivement préparés à partir du trifluorométhanesulfinate de sodium et de disulfures ou d'anhydride trifluoroacétique et de thiols a été décrite par Langlois *et coll.* (Schéma 10)<sup>[19]</sup>

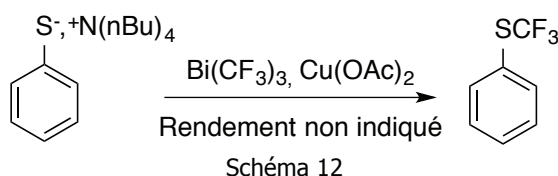


Sous irradiation UV, ces derniers en présence du disulfure (contenant le même R) peuvent conduire aux trifluorométhylthioéthers correspondants (Schéma 11).<sup>[19]</sup>



#### 1.1.2.4 Utilisation de Bi(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

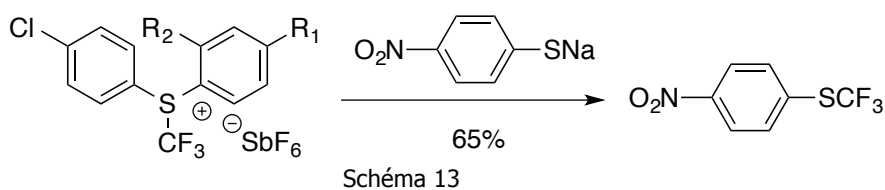
Le Bi(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en présence de cuivre<sup>II</sup> permet de générer le radical CF<sub>3</sub><sup>•</sup> qui par la suite peut réagir avec un phénylthiolate d'ammonium pour donner le produit trifluorométhylthiolé correspondant (Schéma 12).<sup>[20]</sup>



### 1.1.3 Trifluorométhylation électrophile

Pour une production industrielle, la trifluorométhylation électrophile reste encore marginale en raison du coût des réactifs capables de transférer le cation « CF<sub>3</sub><sup>+</sup> ». Cependant, certains équivalents de ce cation ont été préparés et après réaction avec des thiolates conduisent à des trifluorométhylsulfures.<sup>[21]</sup>

Yagupolskii a décrit le premier exemple de trifluorométhylation de thiolate à l'aide de sels de trifluorométhylsulfonium sur le *p*-nitrothiophénate de sodium (Schéma 13).<sup>[22]</sup>



Umemoto *et coll.* ont synthétisé un grand nombre d'analogues de sels de trifluorométhylsulfonium. En fonction de la nature du chalcogène et des substituants des cycles aromatiques, la réactivité de ces composés est modulable (Schéma 14).<sup>[23]</sup>

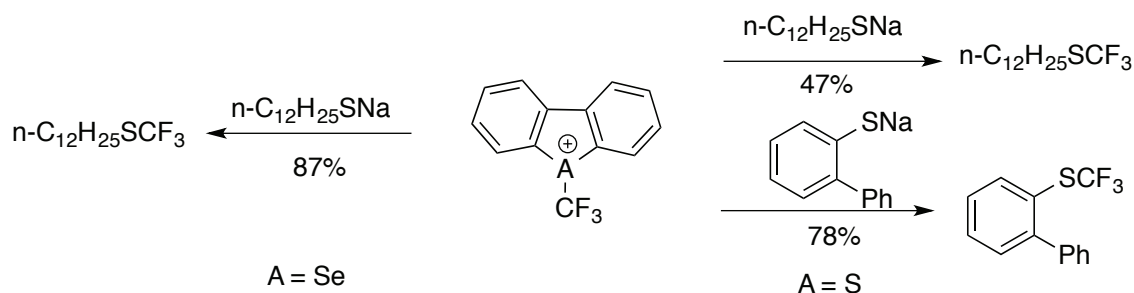


Schéma 14

Ces réactifs sont intéressants car ils sont complémentaires des méthodes de trifluorométhylations radicalaires décrites précédemment, mais leur intérêt en trifluorométhylthiolation reste cependant limité car ces équivalents de «  $\text{CF}_3^+$  » sont souvent obtenus à partir de  $\text{CF}_3\text{S}$ -Aromatiques (Schéma 15).<sup>[24]</sup>

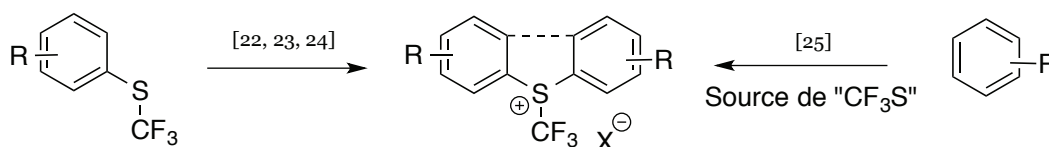


Schéma 15

Une nouvelle classe d'agents trifluorométhylants comportant un iode hypervalent impliqué dans un cycle à 5 chaînons a été décrite par l'équipe de Togni<sup>[25]</sup>, ce qui les différencie des autres équivalents de «  $\text{CF}_3^+$  » (Schéma 16).<sup>[23]</sup>

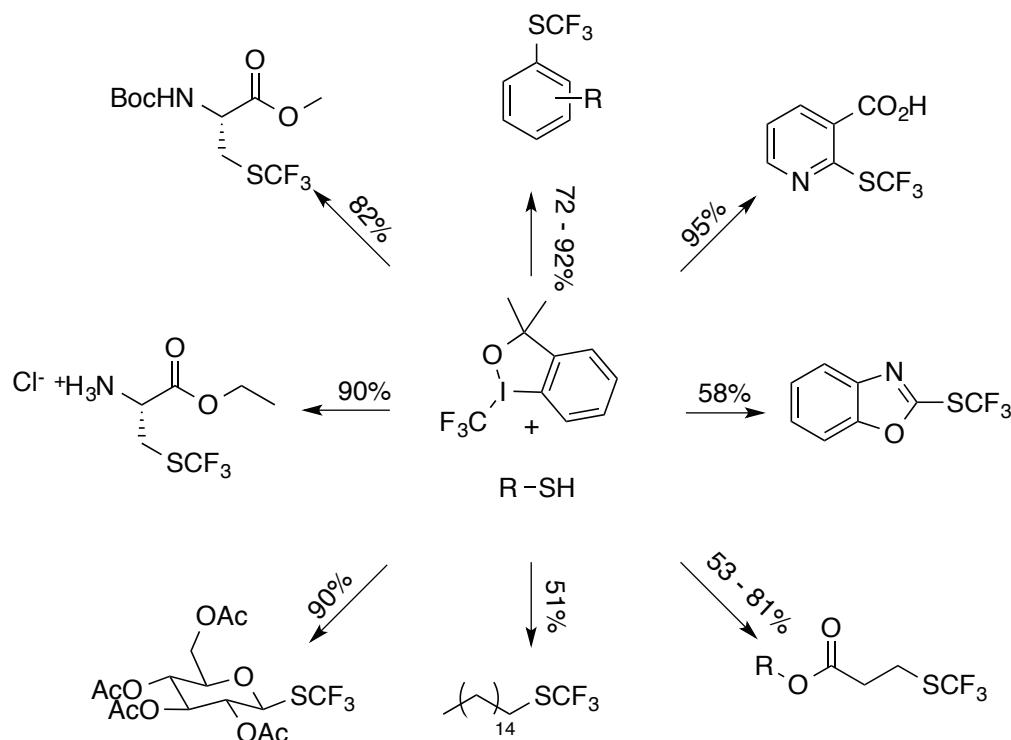


Schéma 16

Différents dérivés soufrés peuvent réagir avec ce réactif pour obtenir une gamme très variée de produits trifluorométhylthiolés (méthionine, dérivés de sucres, hétérocycles aromatiques, ...).

### 1.1.4 Trifluorométhylation nucléophile

Cette dernière catégorie regroupe de très nombreuses méthodes, vue la diversité des réactifs de trifluorométhylation nucléophile disponibles.

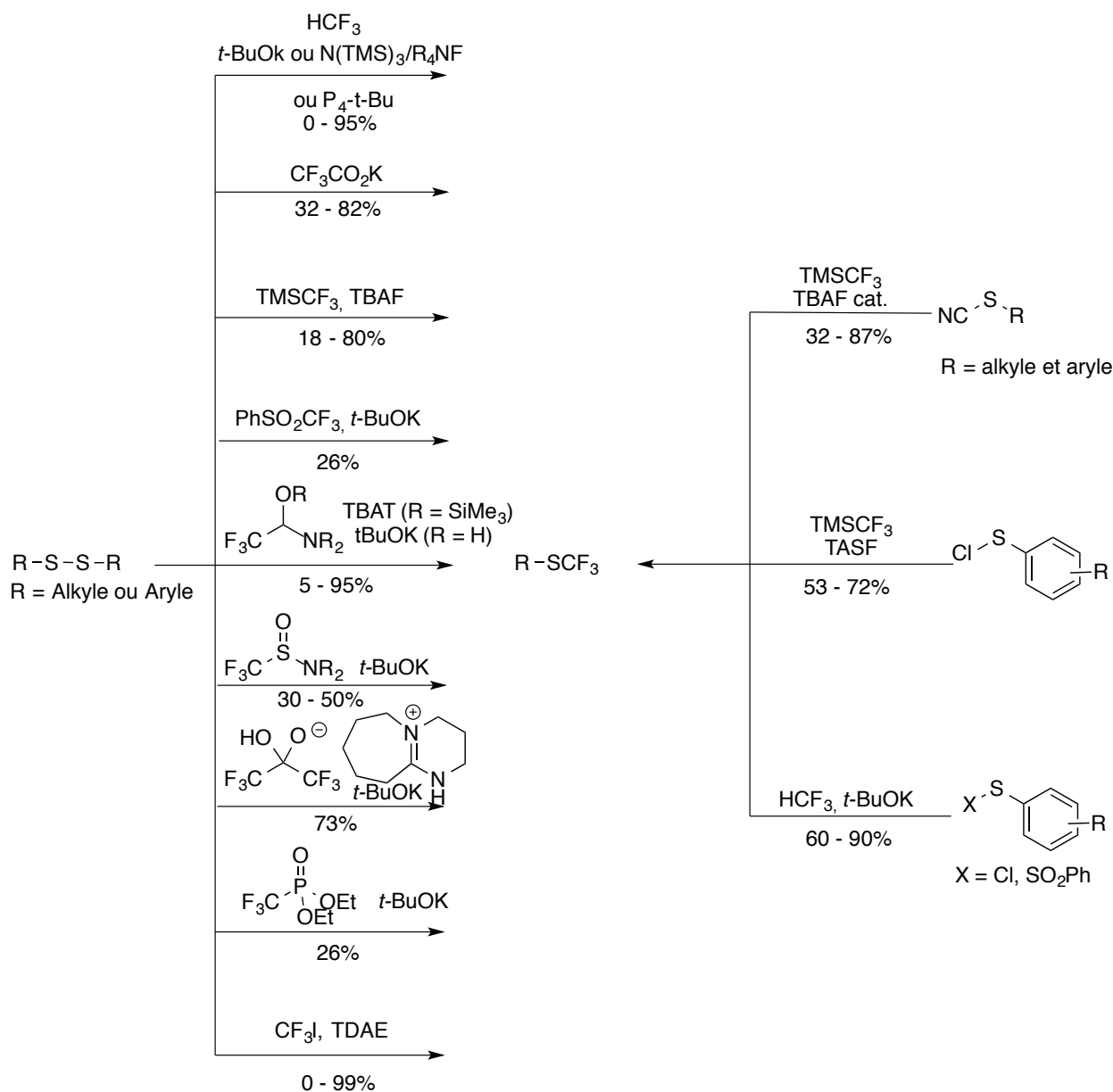


Schéma 17

L'anion «  $\text{CF}_3^-$  » peut être généré par différentes méthodes, comme le montre le schéma 17. La plus simple source, d'un point de vue « économie d'atome », est le fluorforme, qui peut être déprotoné par une base forte. Roques<sup>[26]</sup> et Langlois<sup>[27]</sup> ont mis en évidence que la déprotonation de  $\text{CF}_3\text{H}$  pouvait être effectuée par  $t\text{-BuOK}$ <sup>[26]</sup> ou par l'amidure  $\text{N}(\text{TMS})_2$ , qui peut être issu de la désilylation de  $\text{N}(\text{TMS})_3$  par un fluorure.<sup>[27]</sup> L'anion ainsi formé peut réagir avec des dialkyl- ou diaryl-disulfures. Des bases de type phosphazènes peuvent également être utilisées lors de la déprotonation du  $\text{CF}_3\text{H}$ .<sup>[28]</sup> La méthode de Roques peut également être appliquée à différents dérivés soufrés, comme des chlorures de sulfényles ( $\text{R-S-Cl}$ ), ou des thiosulfonates ( $\text{R-SSO}_2\text{Ph}$ ) (Schéma 17).<sup>[26]</sup>



Toujours à partir de disulfures, Zard *et coll.* ont mis au point une synthèse rapide de sulfures d'aryles trifluorométhylés à partir de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{K}$ , suivant un mécanisme de décarboxylation à haute température (Schéma 17).<sup>[29]</sup>

Une autre méthode développée par Langlois *et coll.* consiste à utiliser du  $\text{CF}_3\text{TMS}$  activé par du TBAF, en quantité stoechiométrique, en présence de disulfures aromatiques ou aliphatiques.<sup>[30]</sup> Ces composés trifluorométhylsulfanylés peuvent également être obtenus à partir de thiocyanates avec une quantité catalytique de TBAF<sup>[31]</sup> ou via l'utilisation de fluoroforme.<sup>[32]</sup> Goossen *et coll.* ont récemment revisité cette réaction en générant le thiocyanate *in situ* à partir de sels de diazonium.<sup>[33]</sup> De la même manière, Yagupolskii *et coll.* ont décrit une méthode avec des chlorures de sulfényles, nécessitant une quantité stoechiométrique de TASF pour activer le  $\text{CF}_3\text{TMS}$  (Schéma 17).<sup>[34]</sup>

Afin de contourner l'utilisation de  $\text{TMSCF}_3$ , d'autres réactifs donneurs de l'anion «  $\text{CF}_3^-$  » ont été étudiés. Par exemple, le groupe de Langlois a développé deux familles d'agents trifluorométhylants, les hémiaminals du trifluoroacétaldehyde<sup>[35]</sup> et les trifluorométhanesulfinamides<sup>[36]</sup>, les deux capables de trifluorométhyliser des dialkyl- ou diaryl-disulfures (Schéma 17). En 2003, Prakash *et coll.* ont développé la réaction de trifluorométhylation de disulfures en utilisant le trifluorométhanesulfonylbenzène ( $\text{PhSO}_2\text{CF}_3$ ) comme agent donneur de l'anion «  $\text{CF}_3^-$  », après attaque de *t*-BuOK.<sup>[37]</sup> Récemment Colby *et coll.* ont décrit un amidinate d'hydrate d'hexafluoroacétone comme alternative aux autres réactifs proposés.<sup>[38]</sup> Ce réactif est décrit comme facile à manipuler et à synthétiser à grande échelle (multi-gramme). En 2010, Beir *et coll.* décrivent le trifluorométhylphosphonate de diéthyle comme nouvel agent trifluorométhylant, mais les rendements obtenus sur les disulfures restent modestes (Schéma 17).<sup>[39]</sup>

Toutefois, d'autres réactifs peuvent être utilisés, notamment  $\text{CF}_3\text{I}$ , qui a été mis en œuvre par Dolbier *et coll.*, en présence de TDAE, pour synthétiser des trifluorométhylthio- et sélénio-éthers.<sup>[40]</sup> Ces résultats mettent en évidence que  $\text{CF}_3\text{I}$  peut être un agent de trifluorométhylation nucléophile aussi bien que radicalaire, en fonction du mode d'activation choisi (Schéma 17).

Néanmoins, ces trifluorométhylthiolations indirectes requièrent obligatoirement la préparation préalable d'un produit soufré, qu'il n'est pas toujours aisé de synthétiser. Pour la synthèse de composés complexes la préparation de ce précurseur soufré peut alourdir le schéma réactionnel.

## 1.2 Méthodes directes

Une méthode plus élégante est la trifluorométhylthiolation directe de substrats par la formation de la liaison C- $\text{SCF}_3$ . Une telle stratégie est plus pratique d'un point de vue rétrosynthétique, car la déconnexion directe du groupe  $\text{CF}_3\text{S}$  pourrait être envisagée n'importe où sur la cible et à tout moment de la synthèse.<sup>[41]</sup>

Bien que dans les toutes dernières années de nouvelles méthodes pour effectuer ces réactions soient apparues, des solutions étaient déjà décrites par le passé, au début de cette « chimie du  $\text{CF}_3\text{S}$  ». Dans ce sous-chapitre, nous résumerons les résultats les plus significatifs et représentatifs obtenus dans le passé, certains d'entre eux étant encore utilisés de nos jours. Après cet « état de l'art du passé », nous

aborderons les récentes améliorations et les nouvelles méthodes qui ont été publiées dans la littérature, plaçant sous le feu des projecteurs cette «chimie du CF<sub>3</sub>S» et transformant ainsi un vieux concept en une prospective innovante.

### 1.2.1 Trifluorométhylthiolation radicalaire

Les utilisations du trifluorométhanesethiol (CF<sub>3</sub>SH) ou du chlorure de trifluorométhanesulfényle (CF<sub>3</sub>SCI) sont les premiers greffages de SCF<sub>3</sub> par voie radicalaire. Placés sous irradiations UV ou rayons X, ou mis en présence d'initiateurs chimiques, ces réactifs engendrent des radicaux pouvant réagir avec des oléfines (Schéma 18-19).<sup>[42]</sup> Une différence significative de régiosélectivité en fonction du précurseur de radicaux utilisé est mise en évidence.

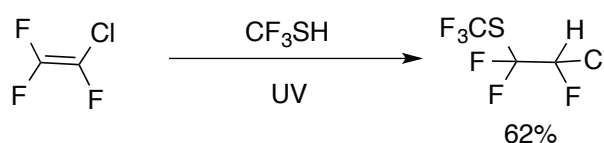


Schéma 18

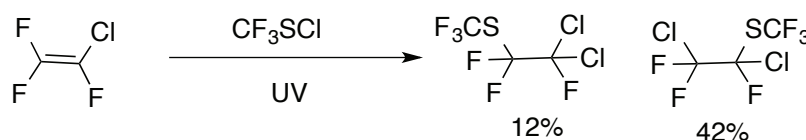


Schéma 19

Quelques années après, de nouveaux exemples ont été décrits, comme l'addition de radicaux sur des oléfines déjà trifluorométhylthiolées,<sup>[43]</sup> sur des acrylamides ou des cétones.<sup>[44]</sup>

La réactivité de CF<sub>3</sub>SCI a été aussi étudiée sur les alcanes par Harris *et coll* (Schéma 20).<sup>[45]</sup> Le produit trifluorométhanesulfényle est obtenu comme produit majoritaire, démontrant que l'intermédiaire radicalaire carboné préfère attaquer sur l'atome de soufre et non sur l'atome de chlore du CF<sub>3</sub>SCI.

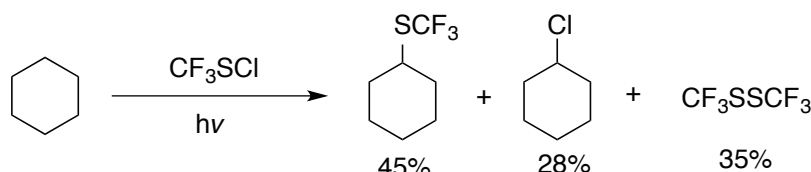


Schéma 20

Une autre approche radicalaire a été rapportée pour la synthèse de cétones α-SCF<sub>3</sub>-substituées, à partir d'éthers d'énols silylés.<sup>[46]</sup> La présence de sous-produits « bis-SCF<sub>3</sub> » est en adéquation avec un mécanisme radicalaire expliquant les différents produits obtenus (Schéma 21).

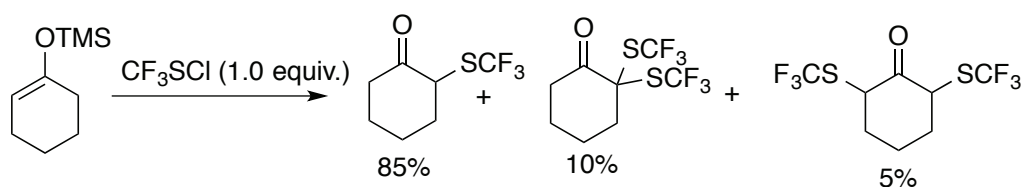


Schéma 21

A noter que l'ouverture photo-catalysée, de phénylcyclopropane a été évaluée en présence de  $\text{CF}_3\text{SCl}$ , mais a conduit à des mélanges de produits.<sup>[47]</sup>

Suite à ces travaux, très peu de publications ont rapporté des trifluorométhylthiations radicalaires. Il a fallu attendre des travaux très récents en trifluorométhylthiolation nucléophile, avec notamment  $\text{AgSCF}_3$ , et électrophile avec des trifluorométhanesulfénamides (Schéma 22). Les réactivités ioniques de ces deux types de réactifs seront décrites dans les parties 1.2.2 et 1.2.3.

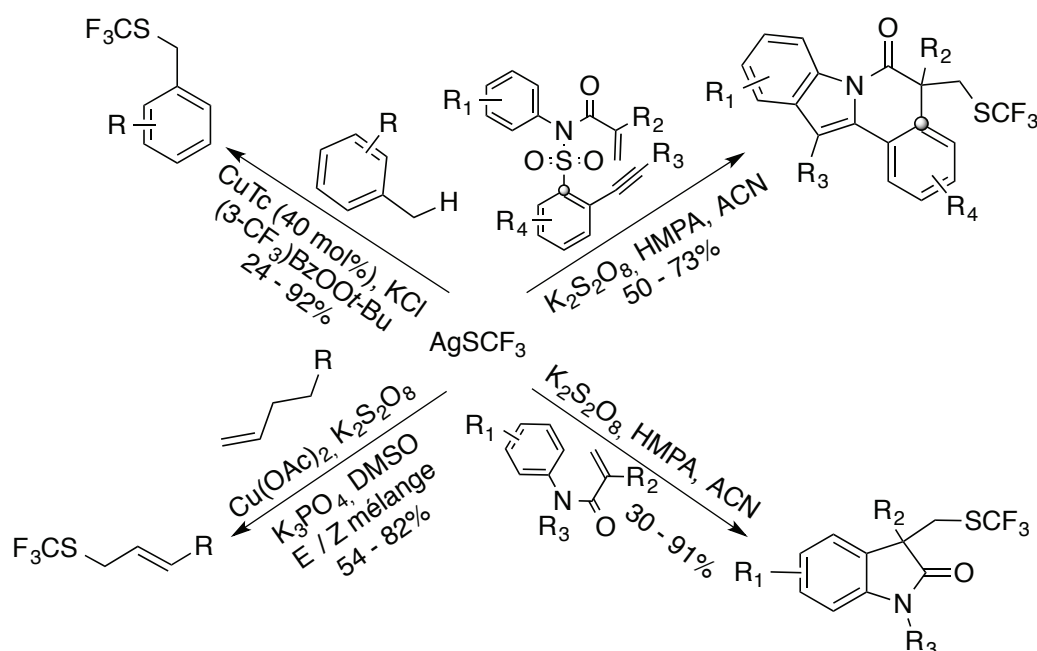


Schéma 22

Qing *et coll.*<sup>[48]</sup> ont rapporté la première trifluorométhylthiolation catalysée au cuivre par activation de liaisons C-H en position benzylique. D'après les auteurs, l'oxydant choisi,  $(3\text{-CF}_3)\text{BzOO}t\text{-Bu}$ , et la combinaison de  $\text{AgSCF}_3/\text{KCl}$ , comme espèce active, permettent d'introduire directement le  $\text{SCF}_3$  en position benzylique via un mécanisme radicalaire. Le même groupe a décrit la trifluorométhylthiolation d'alcènes non-activés, catalysée au cuivre (Schéma 22).<sup>[49]</sup>

La synthèse de  $\text{CF}_3\text{S}$ -oxindoles peut être effectuée par l'aryl-trifluorométhylthiolation intramoléculaire d'alcènes, en système oxydatif ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ).<sup>[50]</sup> Nevado *et coll.*<sup>[51]</sup> ont démontré qu'il est possible d'obtenir des hétérocycles hautement fonctionnalisés via un processus radicalaire en cascade. Ainsi, des tétracycles trifluorométhanesulfénylés peuvent être synthétisés par réaction radicalaire sur la double liaison suivie par une migration 1,4 sur le cycle aromatique et enfin, par une désulfonylation (Schéma 22).

En utilisant deux réactifs décrits comme donneurs de «  $^+\text{SCF}_3$  » (cf. chapitre 1.2.3), Shen *et coll.* ont procédé à l'hydrotrifluorométhylthiolation d'alcènes non activés (Schéma 23). Des composés  $\text{CF}_3\text{S}$ -alkyles peuvent ainsi être synthétisés à partir d'oléfines en présence d'une quantité stoechiométrique de  $\text{Fe}^{\text{III}}$  et d'un donneur d'hydruure ( $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ).<sup>[52]</sup>

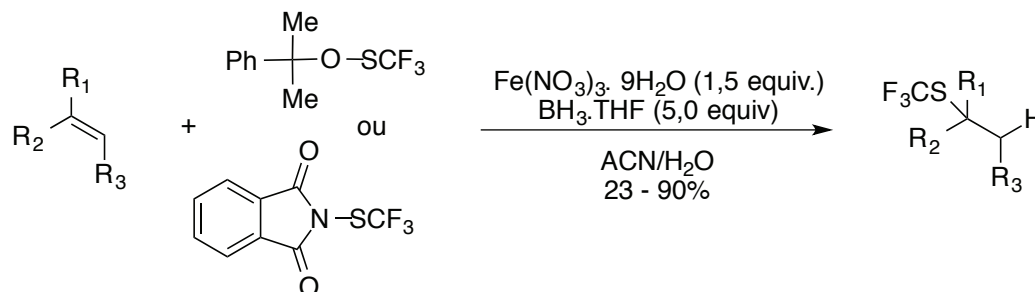


Schéma 23

Le même groupe a mis au point la trifluorométhylthiolation de composés aliphatiques par décarboxylation catalysée à l'argent et en présence d'un agent émulsifiant (Schéma 24). La réaction fonctionne avec des acides carboxyliques secondaires et tertiaires aliphatiques et est accélérée par l'ajout de docécyle sulfate de sodium (SDS) comme agent émulsifiant, qui forme avec l'eau des micro-réacteurs au sein du milieu réactionnel. Un processus radicalaire est invoqué via la décarboxylation pour générer un  $\text{R}^\cdot$  qui peut réagir avec le donneur de  $\text{SCF}_3$ .<sup>[53]</sup>

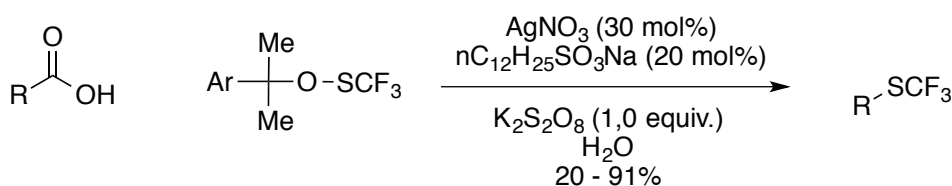


Schéma 24

Très récemment, et simultanément, les premières trifluorométhylthiolations de liaisons  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  non activées ont été décrites, à l'aide de  $\text{AgSCF}_3$  en milieu oxydant (Schéma 25). Le mécanisme proposé par les auteurs montre que l'espèce active est un  $\text{R}^\cdot$ , généré par une réaction radicalaire entre l'alcane et l'oxydant, qui réagit avec  $\text{Ag}^{\text{II}}\text{SCF}_3$  ou  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$  (préalablement formé par réaction de  $\text{AgSCF}_3$  avec l'oxydant). Néanmoins, la régiosélectivité de cette réaction n'est parfaitement contrôlée qu'en présence de carbones tertiaires.<sup>[54]</sup> Quelques molécules complexes ont pu également être trifluorométhylthiolées avec de faibles rendements.

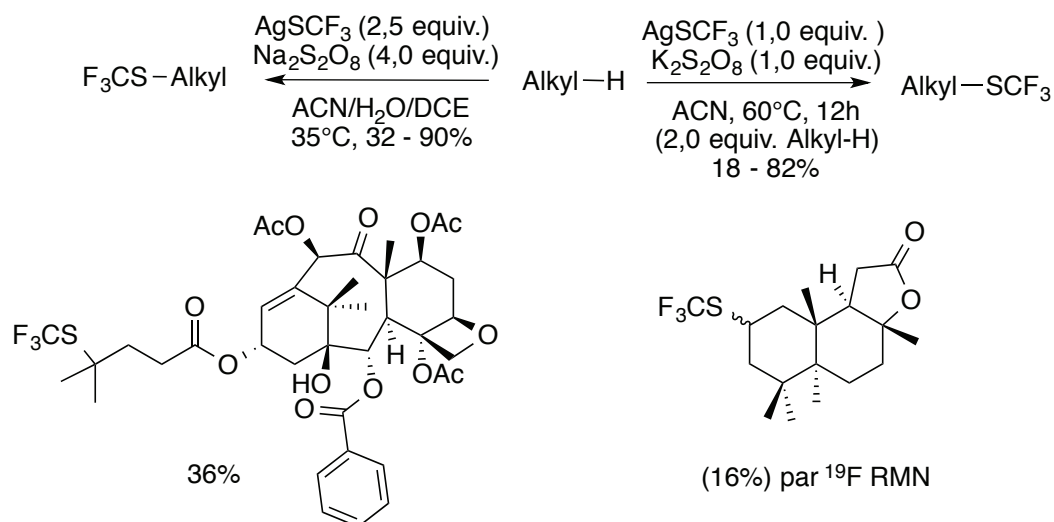


Schéma 25

### 1.2.2 Trifluorométhylthiolation nucléophile

A l'instar de «  $\text{CF}_3^-$  », un métal de transition doit être utilisé pour stabiliser l'anion «  $\text{CF}_3\text{S}^-$  » pour éviter sa dissociation.<sup>[55]</sup> Par exemple, le trifluorométhylthiolate de potassium est en équilibre avec le difluorothiophosgène et KF.<sup>[56]</sup>

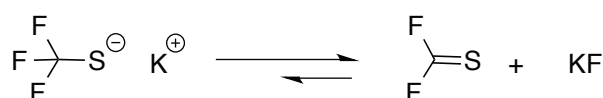


Schéma 26

#### 1.2.2.1 Utilisation de $(\text{CF}_3\text{S})_2\text{Hg}$

Pour contrer cette instabilité, l'anion peut être associé à un métal, comme  $\text{Hg}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ag}^{\text{I}}$  ou  $\text{Cu}^{\text{I}}$  (Schéma 27). Le  $(\text{CF}_3\text{S})_2\text{Hg}$  est l'un des premiers à avoir été employé et synthétisé à partir du disulfure de carbone ( $\text{CS}_2$ ) et de fluorure mercurique ( $\text{HgF}_2$ )<sup>[57]</sup> ou par réduction de  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$  avec du mercure.<sup>[58]</sup> L'utilisation de composés hautement toxiques est l'inconvénient majeur de cette méthode, même si cette dernière a montré une bonne réactivité envers les halogénures d'alkyles, d'aryles et d'acyles.<sup>[43, 57]</sup>

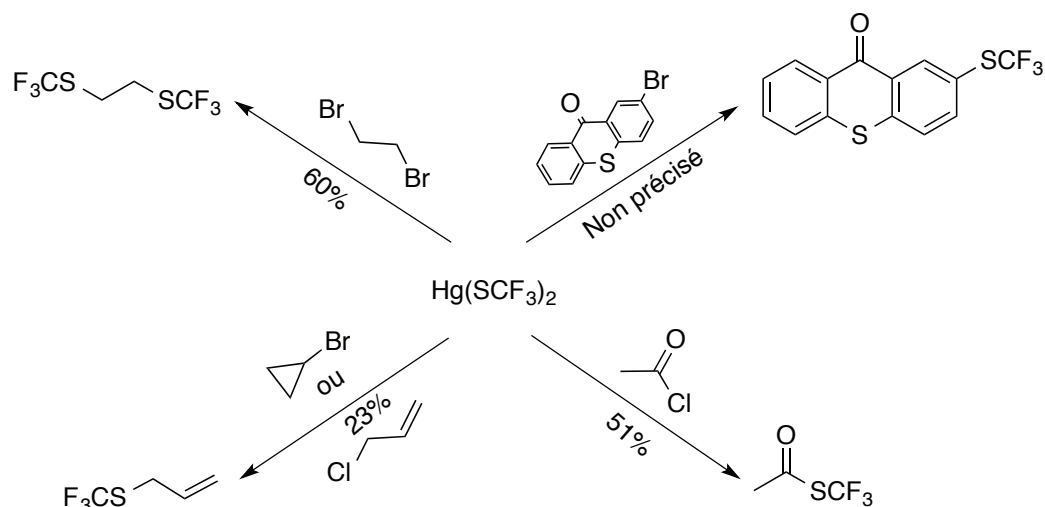


Schéma 27

1.2.2.2 Utilisation de  $\text{AgSCF}_3$ 

Emeléus et Mc Duffie ont décrit la synthèse de  $\text{AgSCF}_3$  directement à partir de fluorure d'argent et de disulfure de carbone ( $\text{CS}_2$ ).<sup>[57, 59]</sup> Sa réactivité a également été étudiée, essentiellement en présence de dihalogènes ( $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ), pour conduire à  $\text{CF}_3\text{SCl}$  et  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$ . Yagupolskii, Kondratendro, Hanack et Clark ont respectivement fait réagir  $\text{AgSCF}_3$  sur des  $\alpha$ -bromocétones, des sels d'aryldiazoniums, le bromure de tropilium et des composés aromatiques (Schéma 28).<sup>[60]</sup>

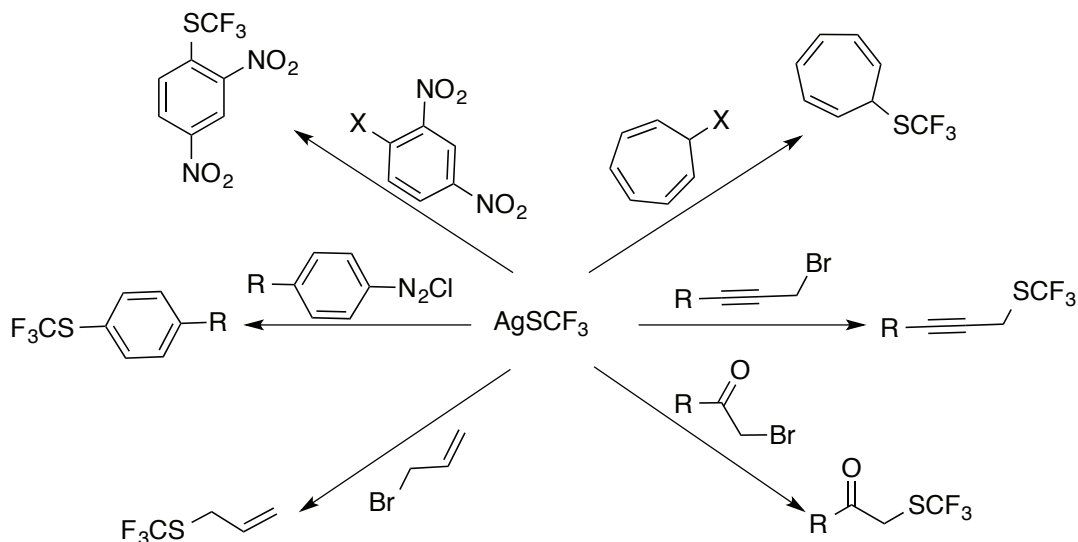


Schéma 28

Ce n'est qu'avec l'apparition de nouvelles méthodologies basées sur les couplages catalysés par des métaux de transitions, que de nouvelles réactions de trifluorométhylthiolation nucléophile ont vu le jour vers 2010 (Schéma 29).

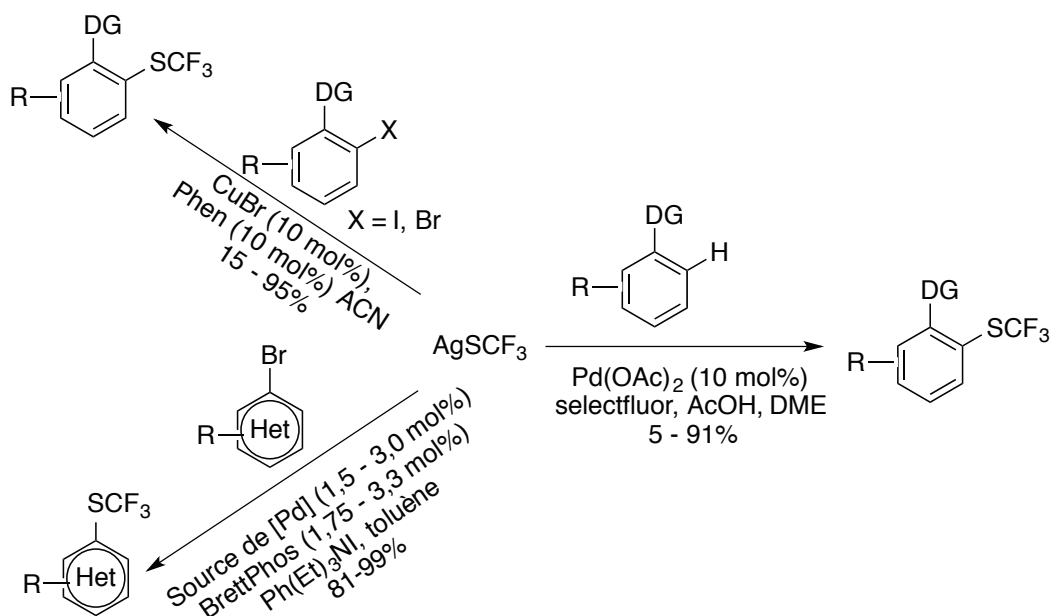


Schéma 29

En 2011, Buchwald *et coll.* ont ouvert la voie avec la trifluorométhylthiolation de bromures d'aryles avec  $\text{CF}_3\text{SAg}$ , catalysée par un précatalyseur au palladium et une phosphine biarylique (BrettPhos).<sup>[61]</sup> Cette réaction fonctionne avec des bromures d'aryles riches en électrons mais aussi avec les dérivés pauvres en électrons. Ce couplage métallo-catalysé peut s'effectuer avec des hétérocycles aromatiques possédant des atomes d'azote, d'oxygène et de soufre, mais avec une charge catalytique en palladium plus importante (Schéma 29). Dans la même optique, Le et Yiu ont décrit le greffage du groupement  $\text{SCF}_3$  sur des dérivés de bromures et iodures d'aryles, catalysé au cuivre. Contrairement à la méthode de Buchwald, il est nécessaire, ici, d'avoir un groupement directeur pour que la réaction fonctionne. Il est intéressant de noter que les groupements directeurs de type azotés (pyridine, imine) permettent d'obtenir de meilleurs rendements avec les bromures d'aryles, tandis que les groupements directeurs carbonylés (amides, esters) sont utilisés avec les iodures d'aryles (Schéma 29).<sup>[62]</sup> Huang *et coll.* ont montré qu'il était possible d'*ortho* diriger la trifluorométhylthiolation d'arènes par activation  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  à l'aide de groupements directeurs azotés, via une catalyse au diacétate de palladium (Schéma 29).<sup>[63]</sup>

L'activation d'alcynes par l'argent a été démontrée pour préparer des trifluorométhylthioéthers d'arènes à partir de triynes non aromatiques avec de l' $\text{AgSCF}_3$  (Schéma 30).<sup>[64]</sup>

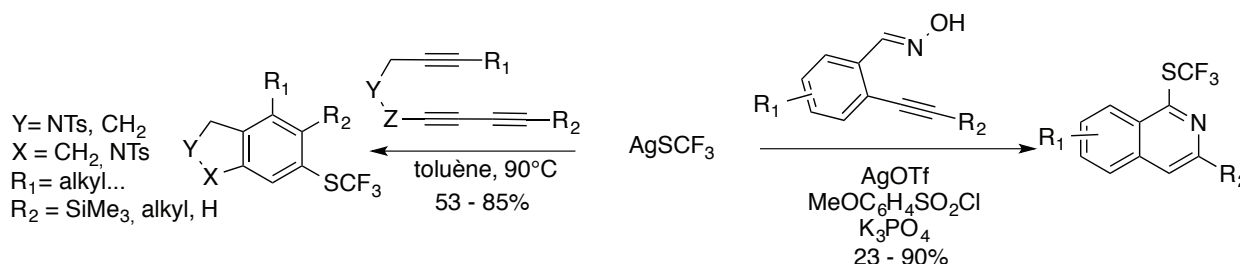


Schéma 30

D'après le mécanisme proposé par les auteurs, l'aryne intermédiaire, formé via une réaction de hexadéhydro Diels–Alder est ensuite piégé par un anion « $\text{CF}_3\text{S}^-$ ». De la même manière, l' $\text{AgSCF}_3$  peut réagir avec des 2-alkynylbenzaldoximes pour former des 1-trifluorométhylthio-isoquinoléines en présence d'une quantité catalytique de triflate d'argent et d'un activateur (*p*-MeOC<sub>4</sub>H<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Cl) pour piéger le N-oxyde formé lors de la réaction et aromatiser le système (Schéma 30).<sup>[65]</sup>

Très récemment, Qing *et coll.* ont démontré une réactivité peu habituelle du trifluorométhylthiolate d'argent sur des alcools (Schéma 31).<sup>[66]</sup>

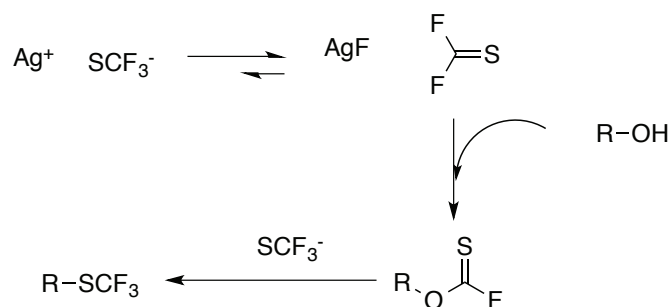


Schéma 31

En effet, les auteurs procèdent à une dehydroxytrifluorométhylthiolation en présence d'un excès de  $\text{AgSCF}_3$  et de  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ . L' $\text{AgSCF}_3$  n'étant pas stable à haute température, celui-ci se dégrade en difluorothiophosgène, qui est attaqué par l'alcool, formant un intermédiaire de type fluorure d'alkylcarbothioyle ( $\text{ROC(S)F}$ ). Cet intermédiaire va par la suite subir une substitution nucléophile par l'excès de  $\text{CF}_3\text{SAg}$  pour former le produit désiré. Toutefois, cette réaction nécessite l'utilisation d'un large excès de  $\text{AgSCF}_3$ , rendant son extrapolation sur de plus grandes échelles délicate (Schéma 31).

### 1.2.2.3 Utilisation de $\text{CuSCF}_3$

$\text{CuSCF}_3$  a été de nombreuses fois étudié en raison de sa meilleure stabilité par rapport à celle de ces homologues mercuriques et argentiques, bien qu'il soit synthétisé à partir de  $\text{AgSCF}_3$  ou  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$ , selon Yagupolskii *et coll.*, (Schéma 32).<sup>[67]</sup>

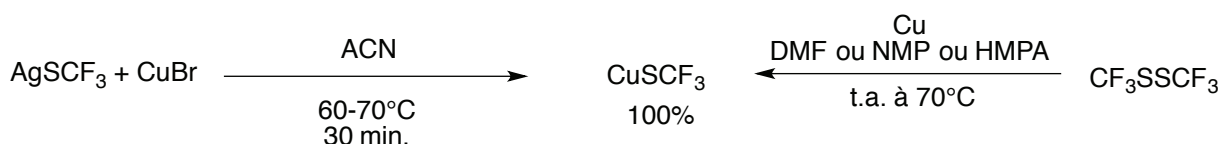


Schéma 32

Avec  $\text{CuSCF}_3$ , la mono- ou la poly-trifluorométhylthiolation nucléophile a été réalisée sur des composés halogénés à température élevée (Schéma 33).<sup>[67]</sup> Une version supportée de  $\text{CuSCF}_3$  sur alumine a été développée afin d'augmenter les rendements isolés des produits.<sup>[68]</sup>

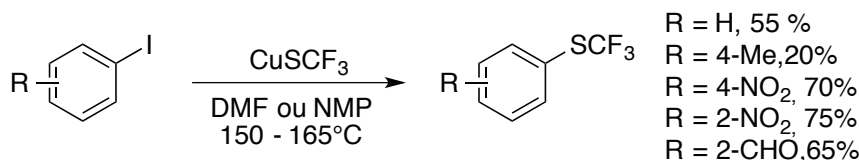


Schéma 33

En 2000, cette méthode a été appliquée sur des sels de diazoniums à plus basse température (50°C comparé à 150°C).<sup>[69]</sup>

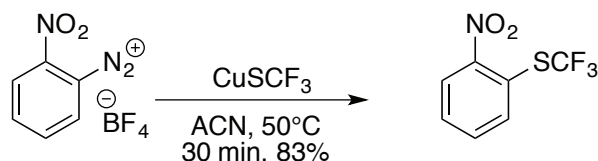


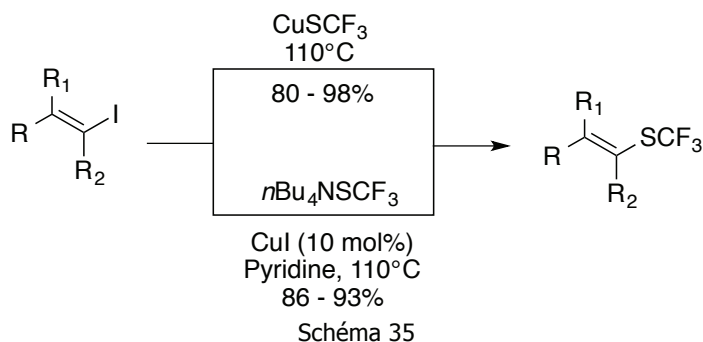
Schéma 34

La réactivité est similaire à la réaction avec les iodures d'aryles. Les iodures d'aryles riches en électrons donnent des rendements faibles, inférieurs à 20%, tandis que les arènes pauvres en électrons permettent d'obtenir les produits voulus avec de bons rendements de 60% à 97% (Schéma 34). A noter que des  $\text{CF}_3\text{S}$ -cubanes peuvent être synthétisés à partir de  $\text{CuSCF}_3$  également.<sup>[70]</sup>



De leur côté, Remy *et coll.* ont choisi de mettre en œuvre le système  $\text{Hg}(\text{SCF}_3)_2/\text{Cu}$  comme générateur de « $\text{CF}_3\text{S}^-$ », sans isoler l'organocuivreux intermédiaire qui réagit *in situ* avec des halogénures d'aryles.<sup>[71]</sup>

Des composés de type trifluorométhylthioéthers vinyliques peuvent être synthétisés par réaction de  $\text{CuSCF}_3$  dans la pyridine avec des iodures vinyliques (Schéma 35).<sup>[72]</sup> La réaction peut aussi être effectuée avec du  $n\text{Bu}_4\text{NSCF}_3$  avec une quantité catalytique de cuivre (décrit dans le prochain chapitre).



Hu,<sup>[73]</sup> Wang<sup>[74]</sup> et Rueping<sup>[75]</sup> ont démontré que  $\text{CuSCF}_3$  pouvait réagir avec des  $\alpha$ -diazoesters, via la formation de carbène de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  puis par l'insertion-migration du carbène dans la liaison  $\text{Cu}-\text{SCF}_3$  (Schéma 36).

Soit le  $\text{CuSCF}_3$  est formé *in situ* via la réaction entre un  $\text{Cu}^{\text{I}}$  ( $\text{CuCl}$  pour Hu<sup>[73]</sup> et  $\text{CuI}$  pour Wang<sup>[74]</sup>) et du  $\text{AgSCF}_3$  soit il est synthétisé préalablement.<sup>[75]</sup> Rueping *et coll.* ont décrit une méthode permettant de transformer un alcool benzylique ou allylique en dérivé trifluorométhylthioethers correspondant en présence du système  $\text{CuSCF}_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Les auteurs décrivent un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}1$ , avec un intermédiaire carbocationique piégé par le « $^-\text{SCF}_3$ ».<sup>[76]</sup>

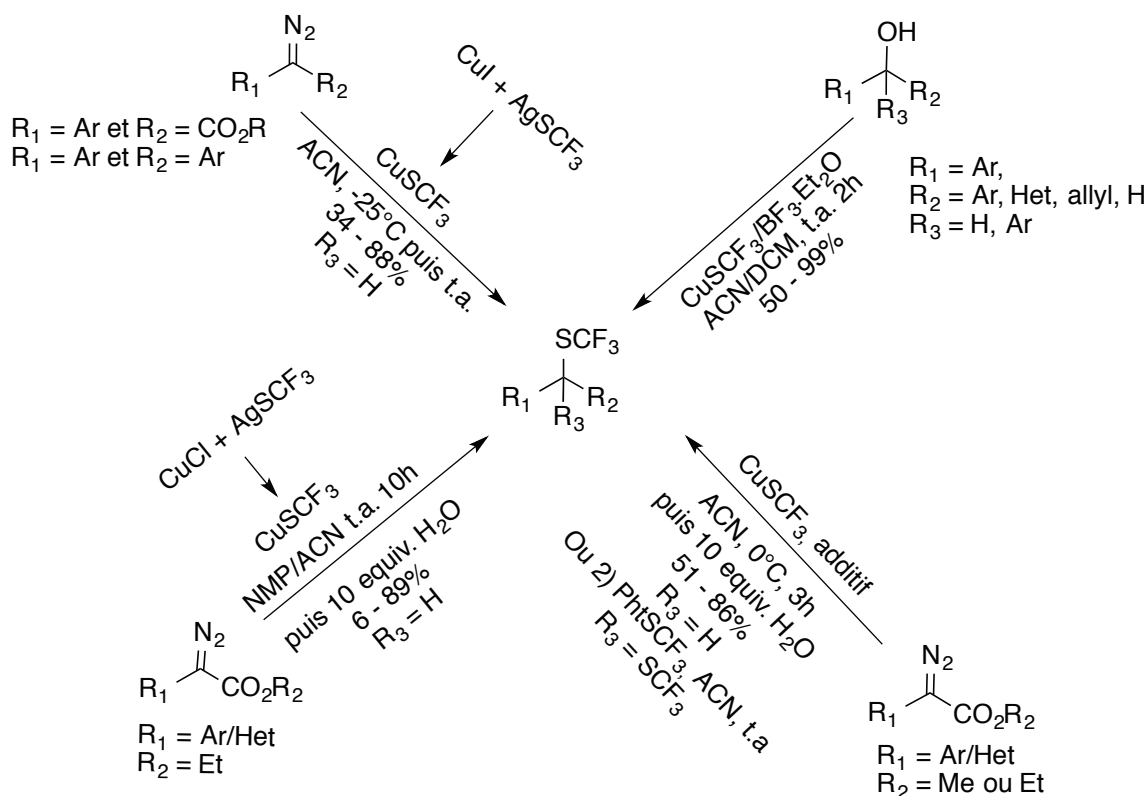
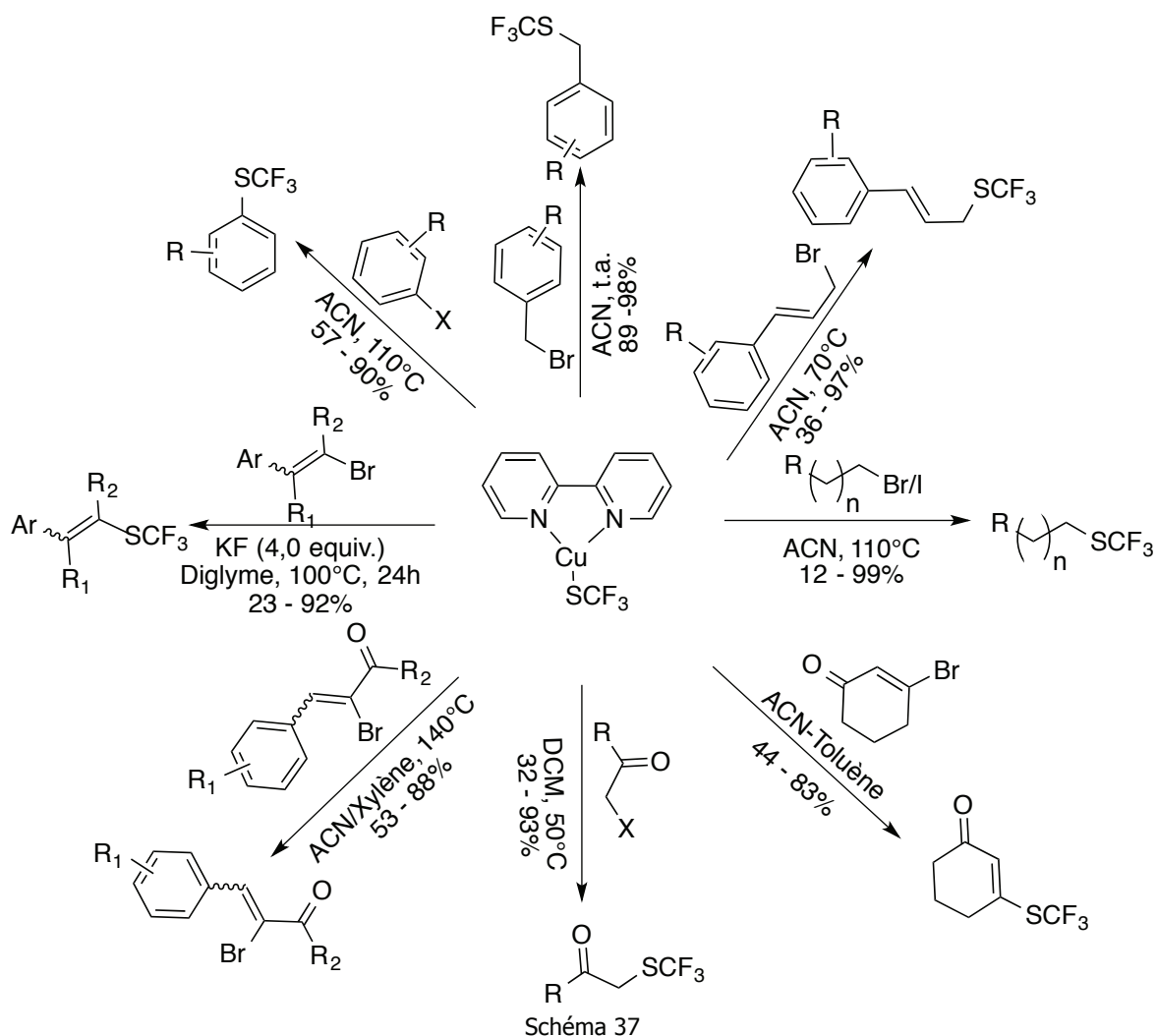


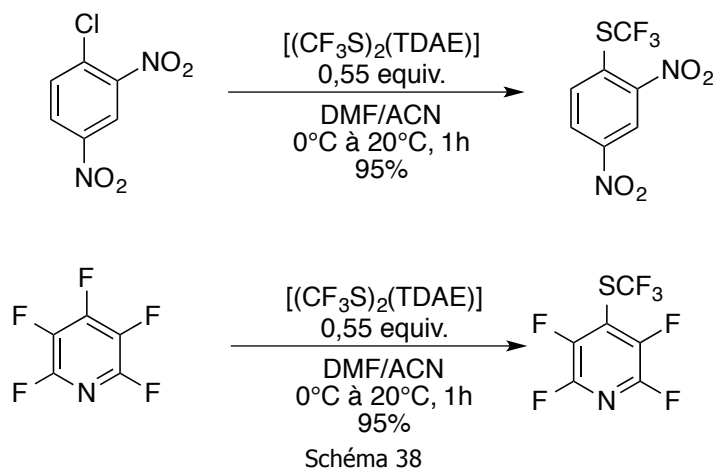
Schéma 36

Le problème majeur de  $CuSCF_3$  est sa décomposition en présence d'oxygène et de solvants.<sup>[77]</sup> La trifluorométhylthiolation d'arènes avec  $CuSCF_3$  étant limité aux dérivés d'aryles pauvres en électrons, des travaux de 2011 ont rapporté la stabilisation du cuivre par ajout de ligands azotés. Les auteurs décrivent une série de complexes  $[(ligand)CuSCF_3]$  comme étant stable à l'air et facile à utiliser (Schéma 37).<sup>[78]</sup> Ce réactif permet d'introduire le groupement  $SCF_3$  sur des iodures et bromures d'aryles, avec de bons rendements, que ce soit avec des composés riches ou pauvres en électrons. Suite à ces travaux, de nombreux groupes ont utilisé ce complexe  $[(bpy)CuSCF_3]$  sur différents substrats : des bromures benzyliques,<sup>[79]</sup> des bromures allyliques,<sup>[80]</sup> des bromures vinyliques,<sup>[81]</sup> des halogénures d'alkyles,<sup>[82]</sup> des  $\alpha$ -bromocétones,<sup>[83]</sup> des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés bromés.<sup>[84]</sup> Un autre complexe de cuivre a été décrit comme agent nucléophile. La bipyridine est remplacée par deux triphénylphosphines et ce réactif peut réagir sur les bromures allyliques (Schéma 37).<sup>[85]</sup>

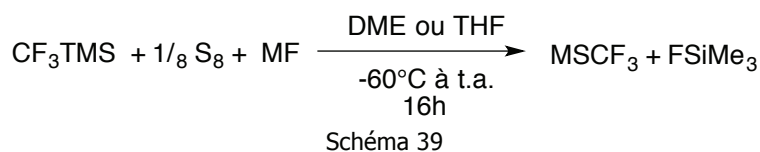


#### 1.2.2.4 Utilisation de $\text{MSCF}_3$

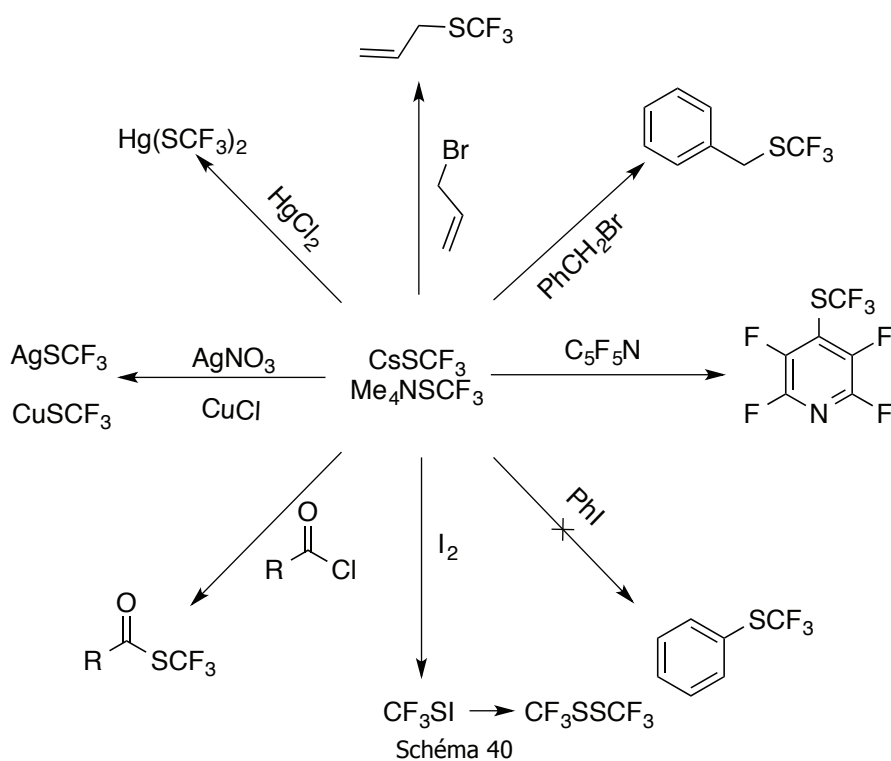
En complément de  $(\text{CF}_3\text{S})_2\text{Hg}$ ,  $\text{CF}_3\text{SAg}$ ,  $\text{CF}_3\text{SCu}$ , d'autres  $\text{CF}_3\text{SM}$ , donneurs de  $\text{CF}_3\text{S}^-$ , ont été décrits comme plus stables :  $\text{CF}_3\text{S}[\text{S}(\text{NMe}_2)_3]$ <sup>[86]</sup> et  $[(\text{CF}_3\text{S})_2(\text{TDAE})]$ .<sup>[87]</sup> Ces réactifs sont capables de convertir du bromure de benzyle en  $\text{Bn-SCF}_3$  avec des rendements respectifs de 82% et 95%. Deux exemples en substitution nucléophile aromatique ont aussi été réalisés.



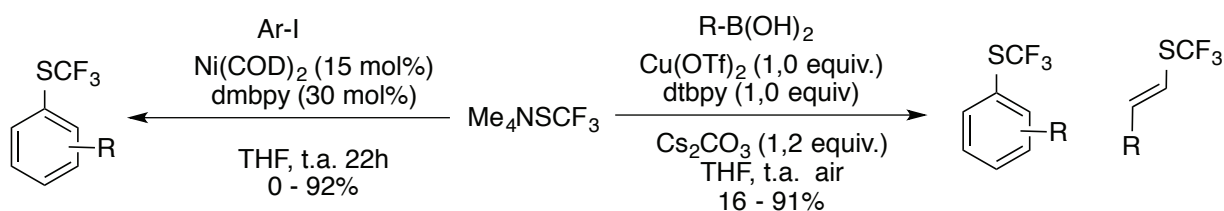
Plus récemment, une méthode pour préparer  $\text{CsSCF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{SNMe}_4$  et  $\text{CF}_3\text{S}[(\text{B}-15\text{-C}5)_2\text{Cs}]$  (B-15-C5 = benzo-15-crown-5) a été rapportée à partir du réactif de Ruppert-Prakash et de soufre élémentaire (Schéma 38).<sup>[88]</sup>



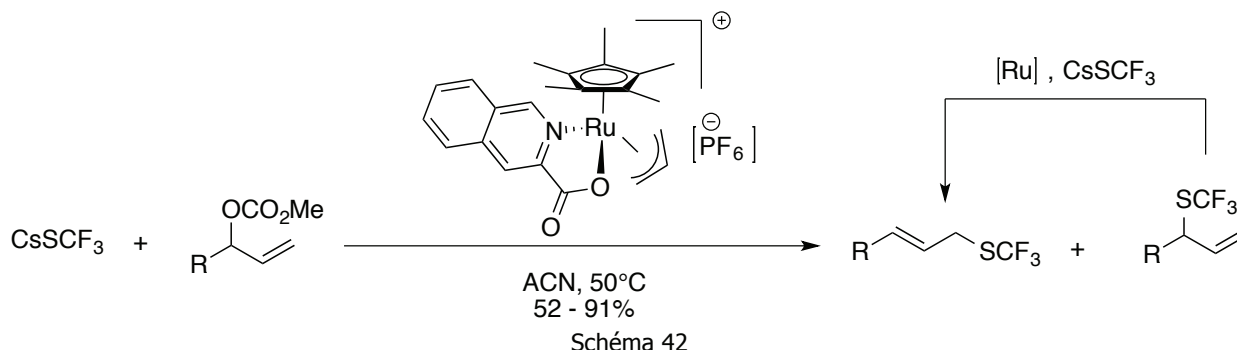
Cette synthèse, comparée aux précédentes, utilise des réactifs moins toxiques et permet de travailler à une température plus faible, ce qui représente un avantage. Des réactifs  $\text{MSCF}_3$ , plus stables à température ambiante ont été synthétisés et leur réactivité a été déterminée en présence de composés inorganiques, organiques et organométalliques (Schéma 40).<sup>[88]</sup> <sup>[89]</sup> Cependant, les réactions avec les iodures d'aryles et les iodures vinyliques ne fonctionnent pas.



Avec l'émergence et la démocratisation des couplages croisés, deux nouvelles trifluorométhylthiolations nucléophiles ont été développées par Vicic *et coll.* (Schéma 41).<sup>[90]</sup> Les iodures d'aryles réagissent avec une quantité catalytique de nickel, tandis que les acides boroniques nécessitent une quantité stoechiométrique de cuivre et de ligand.

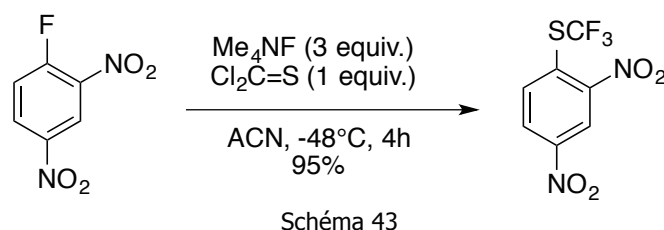


Des trifluorométhylthioéthers allyliques peuvent également être synthétisés à partir de carbonates allyliques secondaires (Schéma 42). Cette réaction, décrite par You *et coll.*, est catalysée au ruthénium, en présence de  $\text{CsSCF}_3$  et permet d'avoir accès à des trifluorométhylthioéthers allyliques linéaires, via l'isomérisation *in situ* du  $\text{CF}_3\text{S}$ -allyliques ramifiés intermédiairement formés.<sup>[91]</sup>

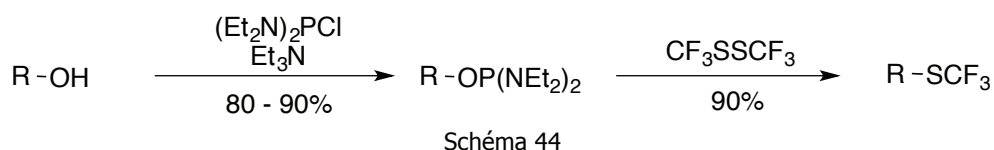


#### 1.2.2.5 Génération *in situ* de l'anion $\text{MSCF}_3$

Du fait de la faible stabilité générale de l'anion « $\text{SCF}_3^-$ », une alternative est de le générer *in situ* puis de le faire réagir sur un électrophile (Schéma 43). Une méthode consiste à mixer une source de fluorure et du thiophosgène. Cette méthode possède l'inconvénient d'utiliser des réactifs gazeux et très toxiques.



En 1994, le groupe de Kolomeitsev a développé une synthèse de trifluorométhylthioéthers à partir d'alcools via la phosphitylation d'alcools, suivie de l'action de  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$  (réactif décrit dans le chapitre suivant) (Schéma 44).<sup>[92]</sup> L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'une partie de la molécule réactive est perdue, les deux  $\text{SCF}_3$  ne sont pas utilisés comme espèces actives.



En 2012, Qing *et coll.* ont décrit la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques aromatiques en préformant *in situ* l'anion « $\text{SCF}_3^-$ » en présence de large excès du réactif de Ruppert-Prakash ( $\text{TMSCF}_3$ ), de soufre élémentaire ( $\text{S}_8$ ), et d'une quantité catalytique de cuivre (Schéma 45).

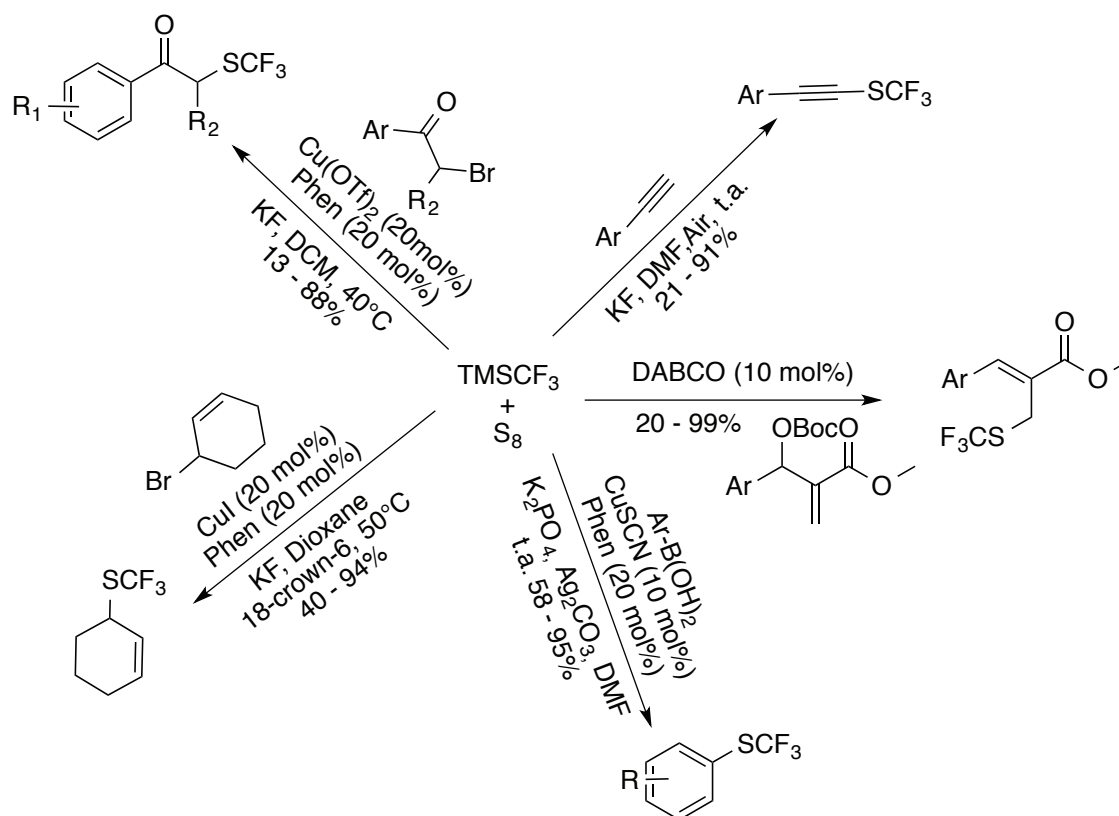


Schéma 45

A noter que la réaction nécessite l'ajout d'une base inorganique en excès et d'un oxydant inorganique ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ) également en excès.<sup>[93]</sup> Cette même méthodologie a été appliquée en utilisant la décarboxylation du trifluoroacétate de sodium comme source de « $\text{CF}_3^-$ ».<sup>[94]</sup> Le groupe de Qing a développé la trifluorométhylthiolation d'alcynes terminaux avec la même méthodologie sans utiliser une catalyse au cuivre. Seul l'ajout de fluorure de potassium en système ouvert à l'air est nécessaire à la formation d'alcynes trifluorométhanesulfényles (Schéma 45). Néanmoins, les auteurs ne décrivent pas le mécanisme de la réaction qui reste encore inexpliqué.<sup>[95]</sup> Via la formation de l'anion « $\text{SCF}_3^-$ » *in situ*, il est possible de faire une substitution nucléophile, catalysée au cuivre, en  $\alpha$  de positions activées, comme des  $\alpha$ -bromocétones<sup>[96]</sup>, des bromures allyliques ou chlorures propargyliques.<sup>[97]</sup> Cahard *et coll.* ont utilisé ce réactif sur des substrats types « carbonates de Morita-Baylis-Hillman », en présence d'une quantité catalytique de DABCO (Schéma 45).<sup>[98]</sup>

En 2013, Zard et Li ont proposé une approche originale avec le développement d'un réactif stable, capable de libérer l'anion « $\text{SCF}_3^-$ », le *O*-octadécyl-*S*-trifluorothiocarbonates (Schéma 46).<sup>[99]</sup>

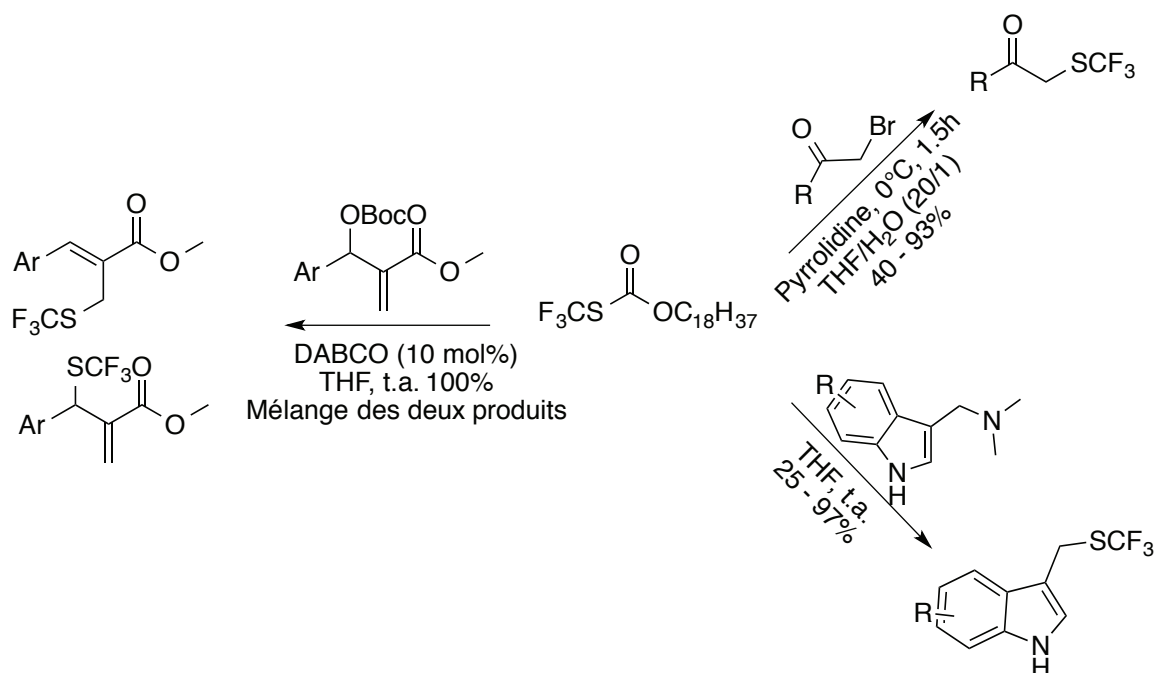


Schéma 46

Des gramines trifluorométhylthiolées et des  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>S-cétones ont été ainsi obtenues à partir de ce réactif utilisé comme générateur de  $^-\text{SCF}_3$ . Comme présenté précédemment, Cahard a également décrit des additions 1,4 de l'anion «  $^-\text{SCF}_3$  » sur des substrats types « carbonates de Morita-Baylis-Hillman » avec ce réactif (Schéma 46). Il est intéressant de noter qu'avec le système S<sub>8</sub>/TMSCF<sub>3</sub>, des composés CF<sub>3</sub>S-allyliques primaires ont été obtenus, tandis qu'avec le réactif développé par Zard *et coll.*, des produits CF<sub>3</sub>S-allyliques secondaires ont été synthétisés (Schéma 46).

### 1.2.3 Trifluorométhylthiolation électrophile

#### 1.2.3.1 Utilisation de CF<sub>3</sub>SCI

En dépit de sa toxicité,<sup>[100]</sup> le chlorure de trifluorométhanésulfényle a été employé, et continue à l'être de façon plus sporadique, en tant qu'agent de trifluorométhylthiolation électrophile d'une grande variété de substrats. Par exemple, CF<sub>3</sub>SCI peut réagir avec des oléfines sans irradiation UV.<sup>[101]</sup> La stéréochimie *anti* suggère la formation d'un intermédiaire réactionnel de type episulfonium cationique (Schéma 47).

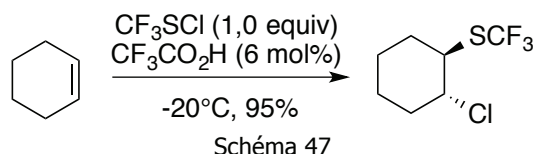


Schéma 47

On peut noter que d'autres dérivés de CF<sub>3</sub>SCI (synthétisés à partir de celui-ci) ont été utilisés mais avec beaucoup moins de succès: CF<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>,<sup>[102]</sup> CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> et CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub>.<sup>[101a, 103]</sup>

Le caractère électrophile de CF<sub>3</sub>SCI a été étudié sur les composés aromatiques plus ou moins riches en électrons (Schéma 48).<sup>[104]</sup>

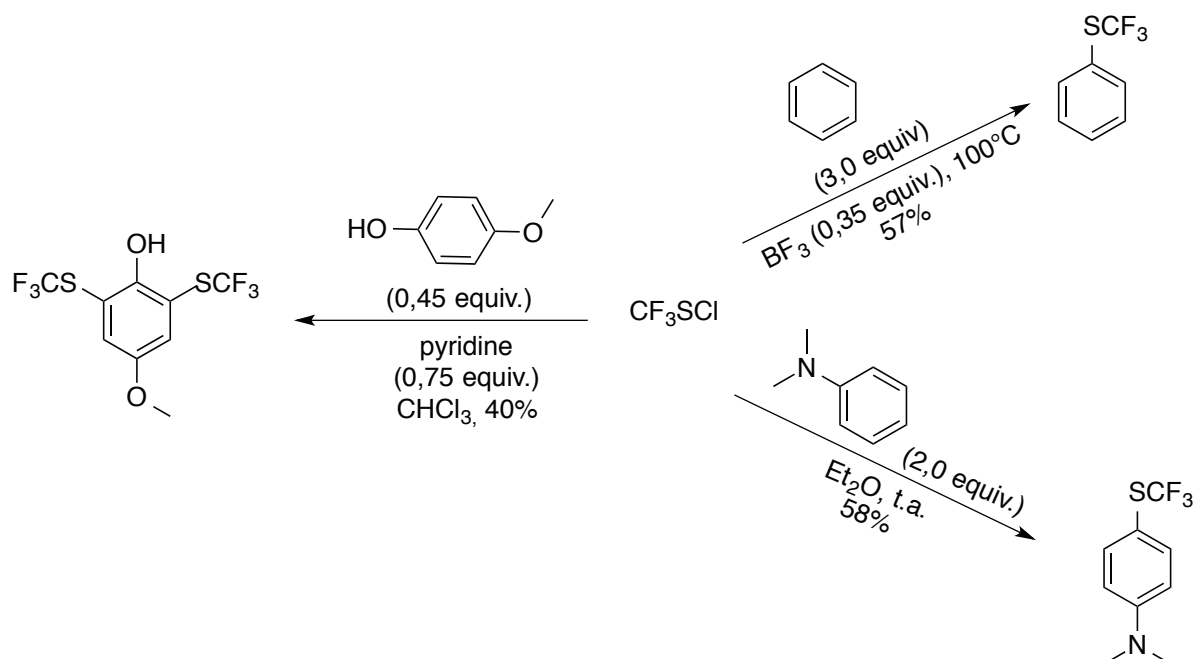


Schéma 48

Les hétérocycles aromatiques ont été également étudiés (pyrroles,<sup>[105]</sup> indoles,<sup>[105a]</sup> indolizines,<sup>[106]</sup> furanes,<sup>[107]</sup> thiophènes,<sup>[104c, 108]</sup> selenophènes,<sup>[107]</sup> imidazoles,<sup>[109]</sup> thiazoles<sup>[109]</sup> et thiazolines<sup>[109]</sup>) via un mécanisme de substitution électrophile aromatique (Schéma 49).

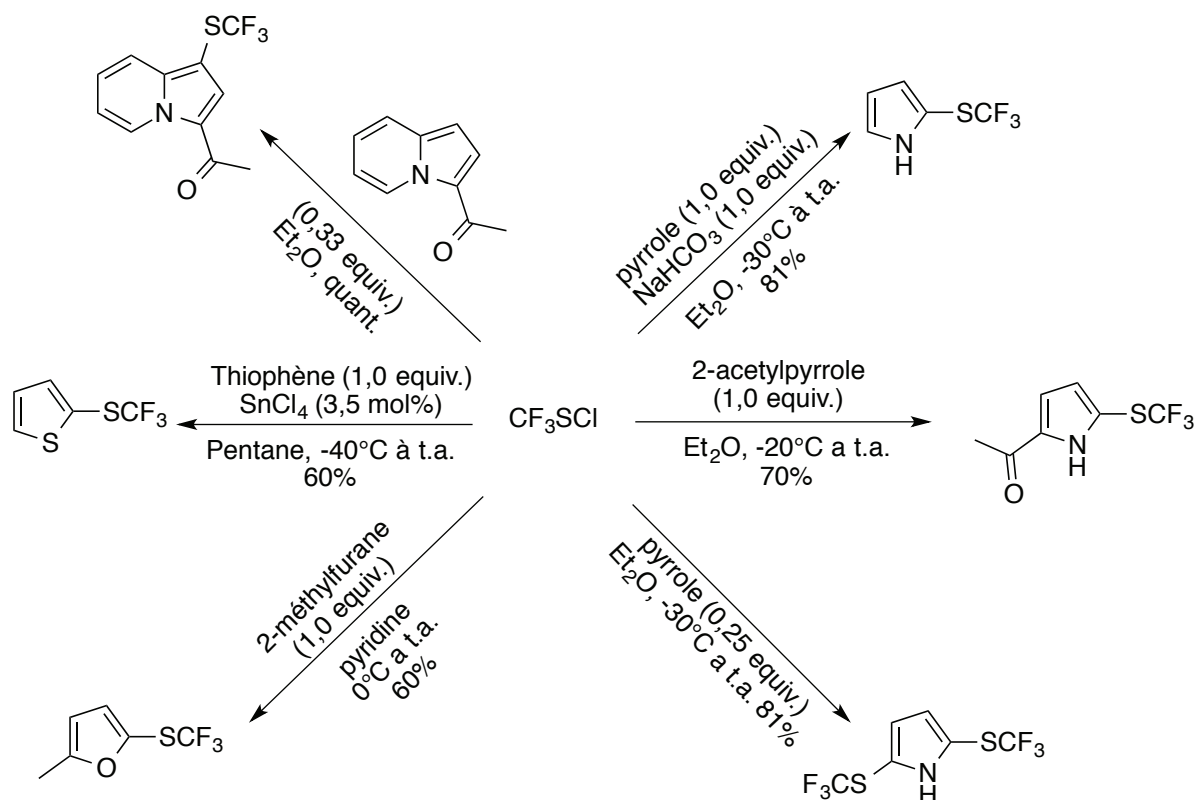
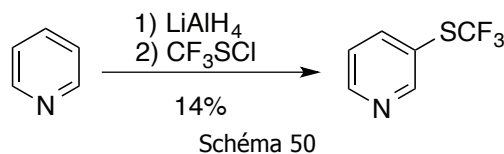


Schéma 49

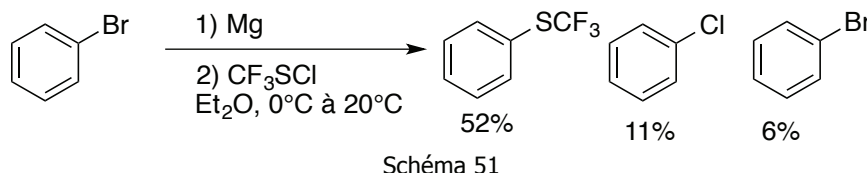
Il est important de noter que cette réaction avec  $\text{CF}_3\text{SCl}$  ne fonctionne pas avec les hétérocycles aromatiques pauvres en électrons, comme les pyridines. Mais le groupe de Haas a développé une



stratégie alternative basée sur la réactivité de la pyridine via l'utilisation de  $\text{LiAlH}_4$  (Schéma 50). Cependant, le rendement obtenu reste assez faible.<sup>[110]</sup>

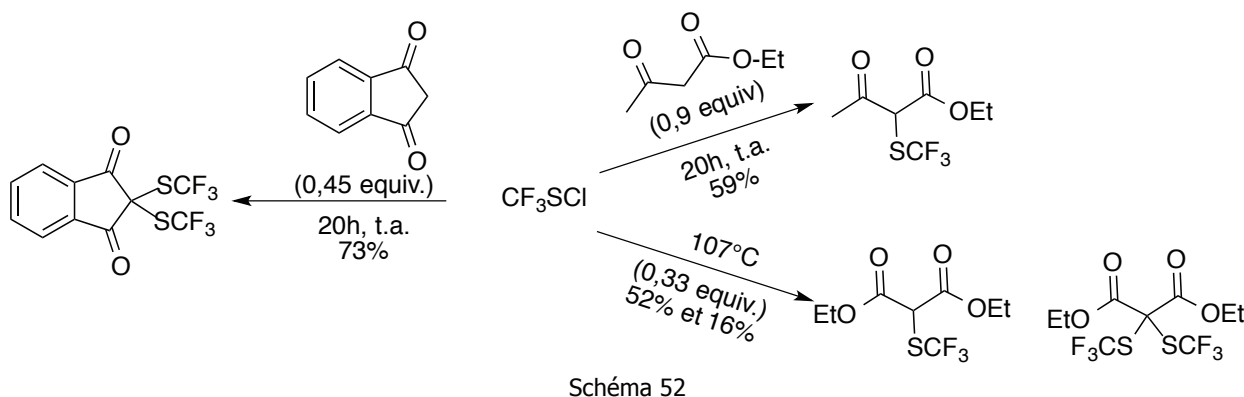


Sheppard a ensuite envisagé la réaction de  $\text{CF}_3\text{SCI}$  sur des organomagnésiens dérivés de composés aromatiques, trop peu nucléophiles pour réagir directement en  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  (Schéma 51).<sup>[111]</sup>



Dans ce cas, les rendements obtenus sont modestes et l'inconvénient principal de la méthode réside dans la sous-production d'halogénures d'aryles. Cette réaction a été appliquée à quelques hétérocycles aromatiques substitués (pyrrole,<sup>[105a]</sup> pyrimidine,<sup>[112]</sup> pyridine<sup>[110]</sup>), mais sans donner de résultats très convaincants.  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$  a été testé comme remplaçant à  $\text{CF}_3\text{SCI}$ , mais n'a pas permis d'obtenir de meilleurs rendements.<sup>[111]</sup>

La trifluorométhylthiolation en position  $\alpha$  de composés carbonyles a été rapportée sur des cétones énolisables,<sup>[113]</sup> des dérivés de malonates,<sup>[113-114]</sup> des  $\beta$ -céto-esters,<sup>[113-114]</sup> et des  $\beta$ -dicétones (Schéma 52).<sup>[115]</sup> Dans le cas des  $\beta$ -céto-esters<sup>[113]</sup> ou des  $\beta$ -dicétones,<sup>[115a]</sup> la mono-substitution est majoritaire, tandis qu'avec le malonate de diéthyle, en chauffant, le produit di-substitué est majoritaire.<sup>[114a]</sup>



Une autre méthode de préparation des composés carbonyles  $\alpha$ - $\text{SCF}_3$  est de faire réagir  $\text{CF}_3\text{SCI}$  avec des cétones « masquées », comme des énamines (Schéma 53).<sup>[116]</sup>

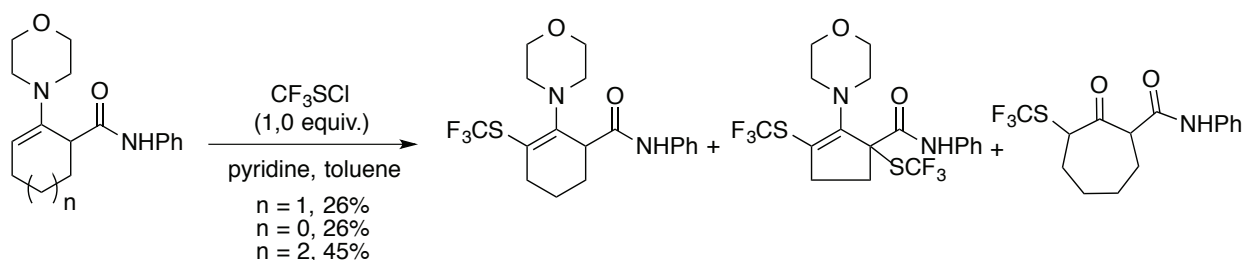


Schéma 53

Avant 2009, le seul réactif capable de donner un «<sup>+</sup>SCF<sub>3</sub>» était CF<sub>3</sub>SCl (avec CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>), bien que ce réactif soit un gaz hautement toxique.<sup>[100]</sup> Depuis 2011, un engouement certain s'est créé pour trouver une alternative à CF<sub>3</sub>SCl.

### 1.2.3.2 Utilisation de trifluorométhanesulfénamides

En 2009, la *N*-trifluorométhylthioaniline **1a** et la *N*-trifluorométhylthio-*N*-méthylaniline **1b** ont été décrites comme une nouvelle alternative à CF<sub>3</sub>SCl par Billard *et coll.* Contrairement aux composés présentés précédemment, ces réactifs sont obtenus à partir du réactif de Ruppert-Prakash, de DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure) et d'aniline.<sup>[117]</sup> Par activation en milieu acide (protique ou de Lewis), ces trifluorométhanesulfénamides **1** peuvent réagir avec des alcènes (Schéma 54).<sup>[118]</sup> Les régiosélectivité, stéréosélectivité et stéréospécificité observées laissent à penser qu'un intermédiaire de type episulfonium est formé durant la réaction. Les alcynes ont aussi été testés, donnant une réaction stéréosélective mais peu régiosélective sur les alcynes disubstitués.<sup>[118]</sup> Des indoles peuvent être également trifluorométhylthiolés en position C2 ou C3, en fonction des groupements sur l'indole et sans protection de l'azote de l'indole.<sup>[119]</sup>

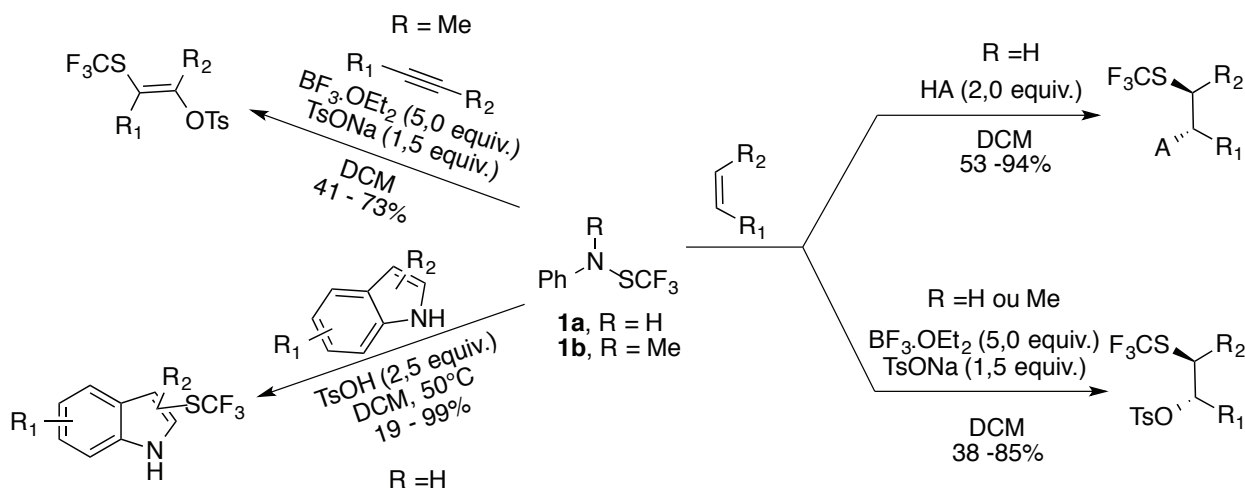
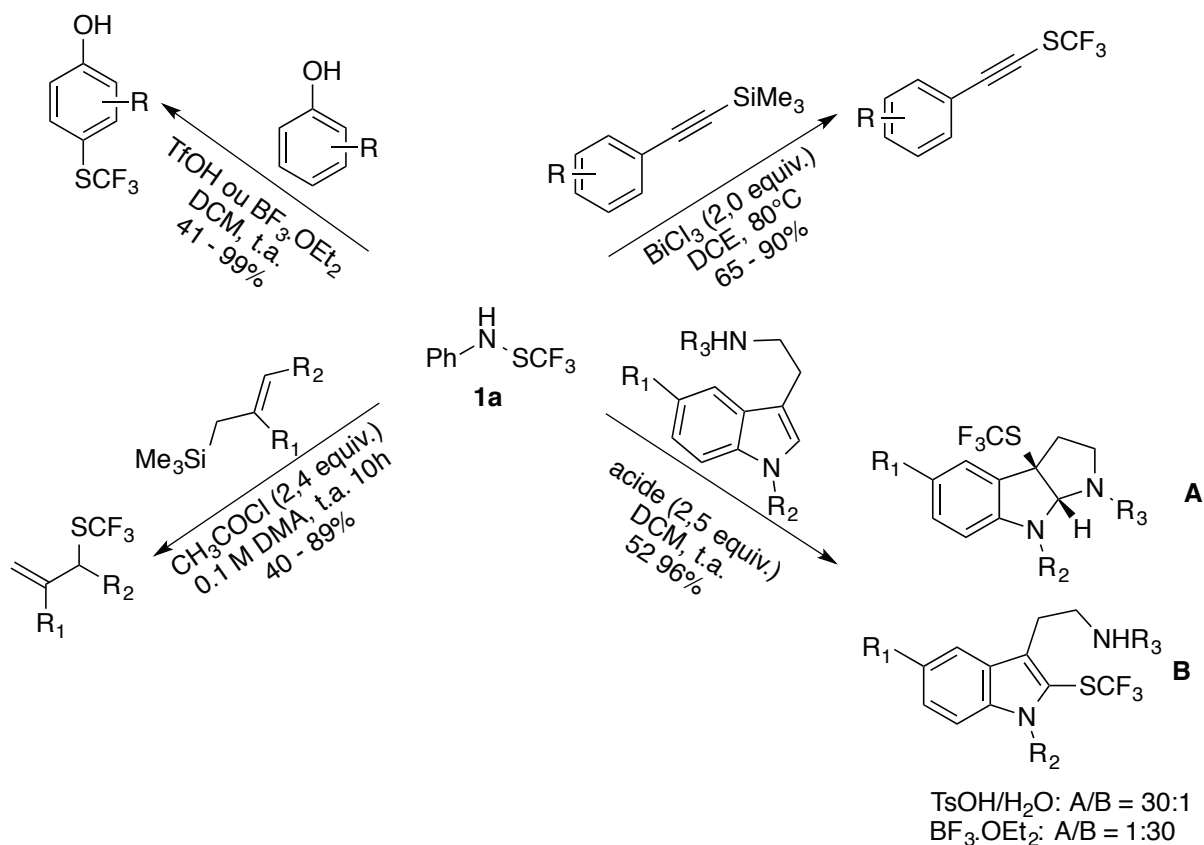


Schéma 54

Inspirés par la réactivité de ce nouveau réactif **1a** sur les indoles, Qing *et coll.* ont décrit la compétition entre la trifluorométhylthiolation électrophile aromatique et la trifluorométhylthiolation/cyclisation de dérivés de tryptamines (Schéma 55). La sélectivité entre les deux réactions est guidée par l'utilisation soit d'un acide de Lewis ou d'un acide de Brönsted. Suite aux travaux sur la trifluorométhylation de silanes allyliques,<sup>[120]</sup> la trifluorométhylthiolation de silanes allyliques a

également été effectuée via une activation avec du  $\text{CH}_3\text{COCl}$  (Schéma 55).<sup>[121]</sup> Les phénols peuvent également réagir avec la *N*-trifluorométhylthioaniline **1a**, pour donner des composés aromatiques pouvant devenir des *building blocks* intéressants.<sup>[122]</sup> Wu *et coll.* ont décrits la synthèse de trifluorométhylthioéthers d'alcynes à partir de triméthylsilyl-alcynes, catalysé au Bismuth ( $\text{BiCl}_3$ ) (Schéma 55). A noter que cette réaction ne fonctionne pas avec les alcynes terminaux libres, la fonction TMS sur les alcynes est nécessaire à la réaction.<sup>[123]</sup>



En s'inspirant de la méthode développée par Billard *et coll.* avec les alcynes di-substitués, d'autres systèmes  $\pi$  ont été envisagés pour former des produits cycliques trifluorométhylthiolés comme des indoles,<sup>[124]</sup> benzothiazines,<sup>[125]</sup> benzofulvènes<sup>[126]</sup> et des isochroménones (Schéma 56).<sup>[127]</sup>

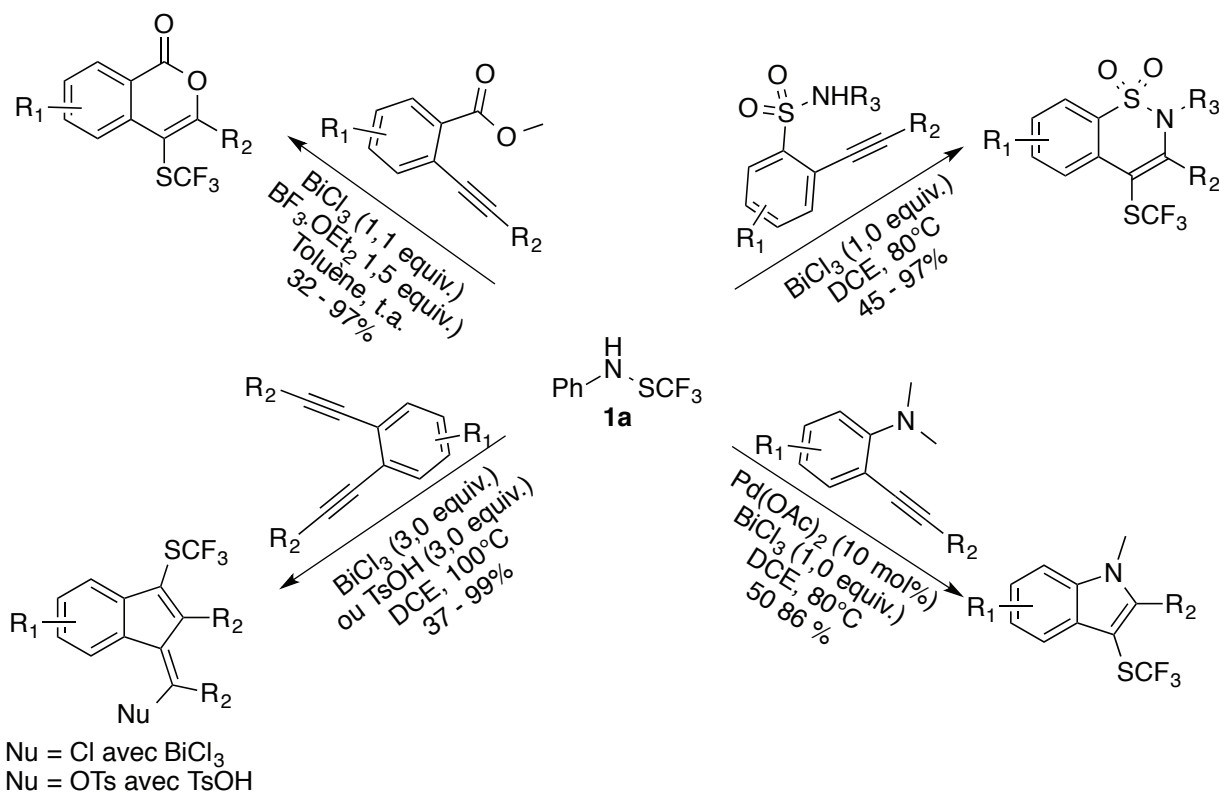


Schéma 56

La *N*-trifluorométhylthioaniline méthylé **1b** peut réagir avec des espèces organométalliques, comme des Grignards ou des lithiens (Schéma 57). Aucune activation par un acide de Lewis n'est alors nécessaire, car le métal (magnésium ou lithium) joue le rôle d'activant. De manière générale, des bons rendements sont obtenus sur les composés aromatiques et aliphatiques. Cette réaction a été également appliquée aux alcynes terminaux, qui après déprotonation par une base lithiée, peuvent réagir avec le donneur de «<sup>+</sup>SCF<sub>3</sub>».<sup>[128]</sup>

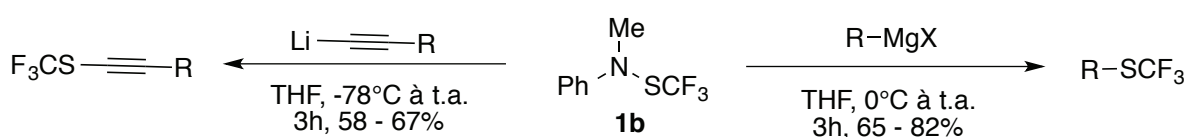


Schéma 57

Les travaux pionniers avec le *N*-trifluorométhylthiophthalimide **2a**, ont été développés en 2000 par Manuvalli *et coll.* (Schéma 58).<sup>[129]</sup> Ce réactif est initialement synthétisé à partir du phthalimidure de potassium qui réagit avec du CF<sub>3</sub>SCl. Cette synthèse réduit considérablement l'intérêt de ce réactif, vu qu'il est produit à partir d'un gaz toxique, que l'on souhaiterait remplacer par un donneur de «<sup>+</sup>SCF<sub>3</sub>» non toxique.

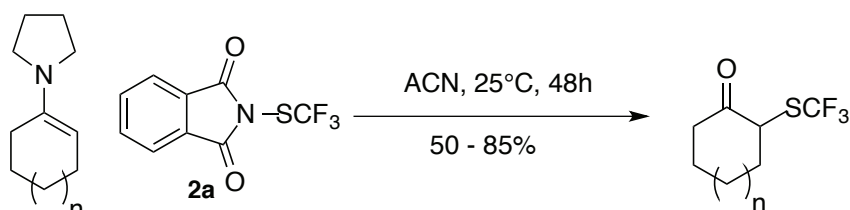


Schéma 58

En 2013, le groupe de Rueping a décrit une nouvelle synthèse du *N*-trifluorométhylthiophtalimide **2a**, à partir de la réaction de AgSCF<sub>3</sub> sur du *N*-chlorophtalimide. Suite à ces travaux, le même groupe a étudié sa réactivité (Schéma 59). Des réactions de trifluorométhylthiolation énantiosélectives ont été décrites sur des β-céto-esters cycliques<sup>[130]</sup> et des oxindoles<sup>[131]</sup> à l'aide d'organocatalyseurs chiraux (Schéma 59). Ce réactif **2a** est capable de réagir avec des acides boroniques aromatiques<sup>[132]</sup> [133] et des alcynes terminaux<sup>[133]</sup> en présence de quantités stoechiométriques de base et catalytiques de cuivre et de ligand.

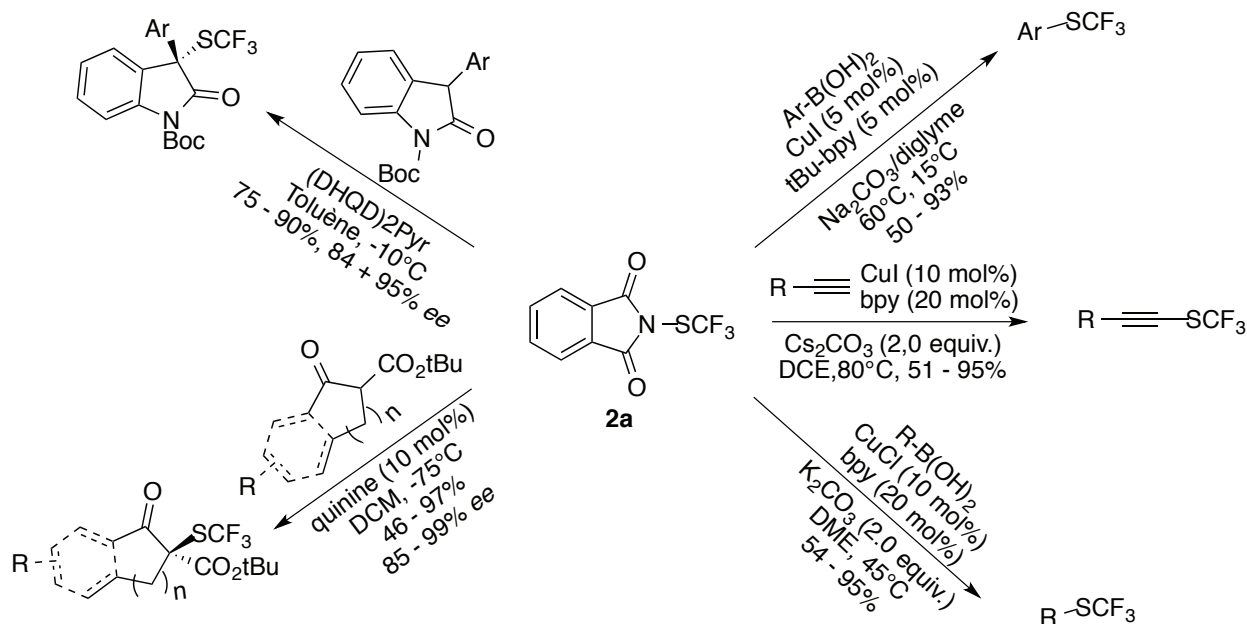


Schéma 59

Shen *et coll.* ont rapporté la première activation C-H dirigée (par un groupement pyridine) à partir de *N*-trifluorométhylthiosuccinimide **2b**, catalysée au palladium, en l'absence de ligand, pour introduire un groupement SCF<sub>3</sub> (Schéma 60). Néanmoins cette réaction nécessite 4 à 6 équivalents de *N*-trifluorométhylthiosuccinimide au reflux de l'acide acétique pour obtenir des rendements corrects de trifluorométhylthiolation.<sup>[134]</sup>

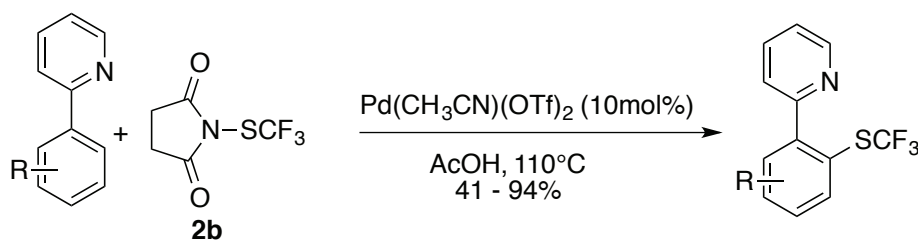


Schéma 60

Inspiré par les travaux de Rueping sur la synthèse de trifluorométhanesulfénamides **2a** via AgSCF<sub>3</sub>,<sup>[133]</sup> le groupe de Shen a développé la synthèse d'un nouveau donneur de « CF<sub>3</sub>S<sup>+</sup> », à partir de la saccharine, la *N*-trifluorométhylthiosaccharine **2c**. Ce nouveau réactif est capable d'interagir avec différents substrats comme des arènes et hétéro-arènes riches en électrons en présence d'un acide de

Lewis ou de Brönsted (TMSCl ou TfOH)<sup>[135]</sup> ou bien des métaux, jouant le rôle d'activant ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AuCl}_3$ ) (Schéma 61).<sup>[136]</sup>

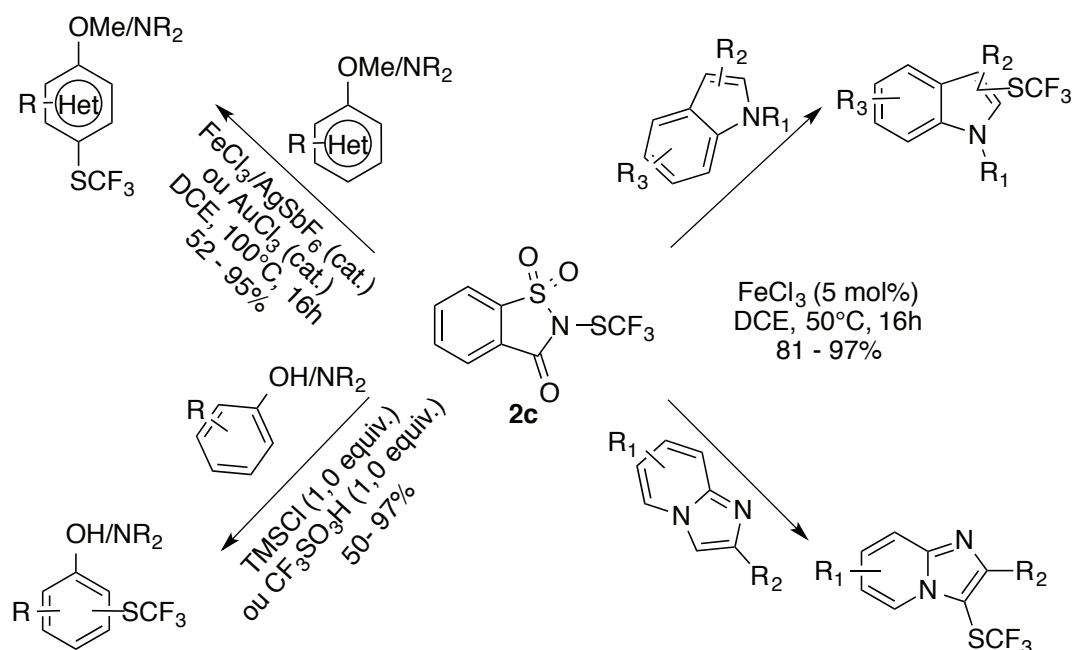


Schéma 61

Des composés carbonylés comme des cétones et des aldéhydes réagissent avec la *N*-trifluorométhylthiosaccharine **2c** en présence d'un acide de Lewis (TMSCl), tandis que les composés de type  $\beta$ -céto-esters réagissent eux en conditions basiques (NaH ou DMAP), pour donner des mono et bis-trifluorométhylthioéthers (Schéma 62).<sup>[135]</sup> A noter que ces exemples couvrent un large panel de produits carbonylés (cétones, aldéhydes,  $\beta$ -céto-esters) mais paradoxalement très peu d'exemples de chaque famille sont décrits.

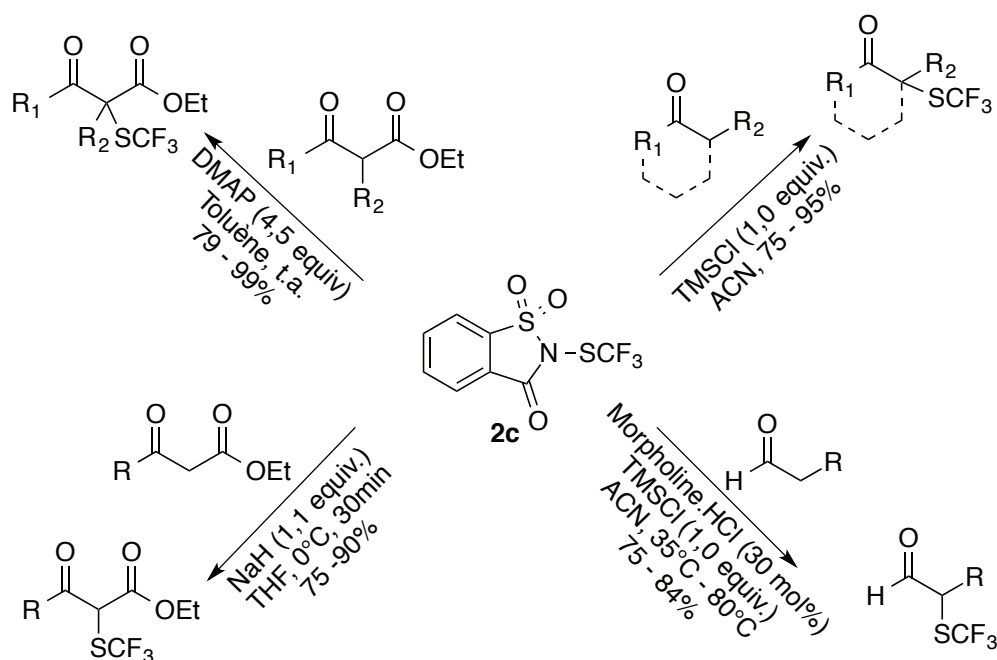


Schéma 62

Des alcynes terminaux en présence d'un excès de cuivre et de pyridine peuvent réagir avec la *N*-trifluorométhylthiosaccharine **2c** (Schéma 63). En effet, il faut utiliser 2 équivalents d'alcyne, cuivre et pyridine par rapport à la *N*-trifluorométhylthiosaccharine **2c**, ce qui peut limiter l'intérêt de cette réaction.<sup>[135]</sup>

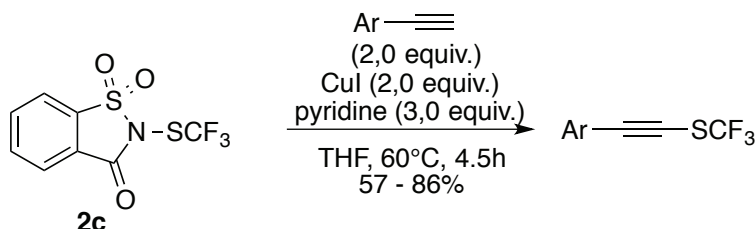


Schéma 63

### 1.2.3.3 Utilisation de trifluorométhanesulfénates

En 2013, le groupe de Lu et Shen a développé un nouveau réactif de trifluorométhylthiolation, synthétisé à partir de  $\text{AgSCF}_3$  et d'un iode hypervalent. Tout d'abord décrit sous forme d'iode hypervalent- $\text{SCF}_3$ , sa structure a été rectifiée par Buchwald *et coll.* en trifluorométhanesulfénate **2d**, à l'aide d'études spectroscopiques (Schéma 64).<sup>[137]</sup>

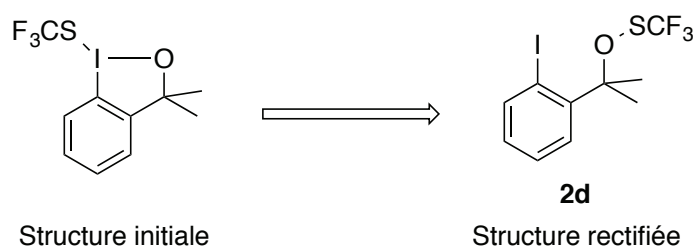


Schéma 64

Ce réactif **2d** a été utilisé dans un large panel de réaction de trifluorométhylthiolation, comme par exemple des couplages catalysés au cuivre avec des acides boroniques (aryles,<sup>[138]</sup> vinyles,<sup>[138]</sup> alkyles<sup>[139]</sup>) ou des alcynes (Schéma 65).<sup>[138]</sup> La réactivité de ce réactif **2d** a également été testée sur des indoles,<sup>[140]</sup> des sulfonates,<sup>[141]</sup> des magnésiens.<sup>[141]</sup>

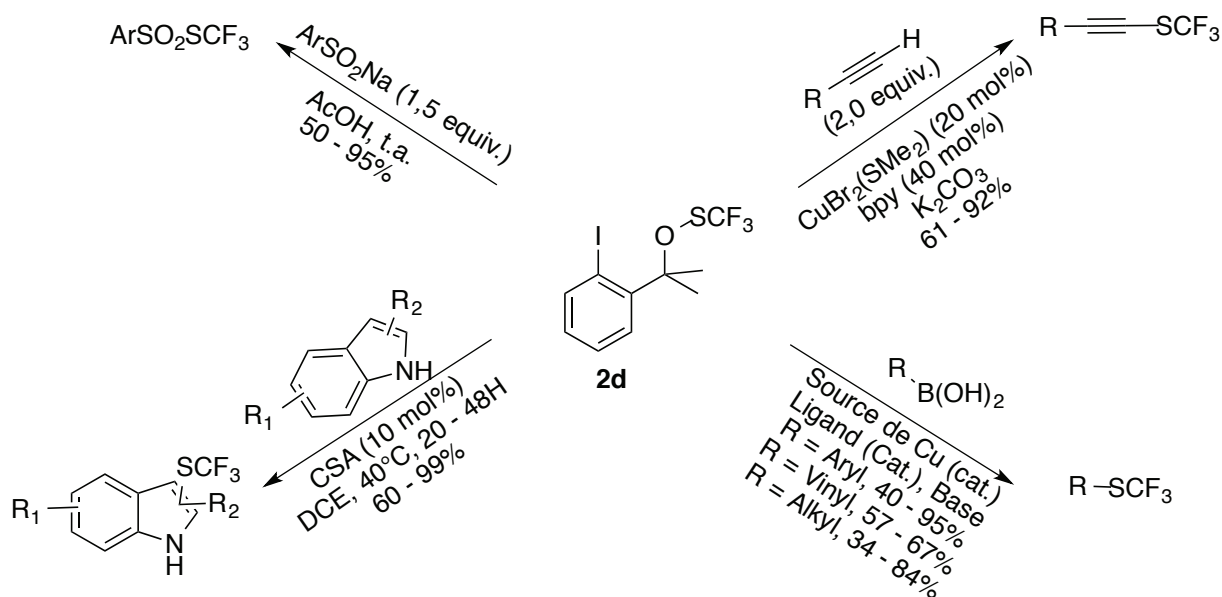
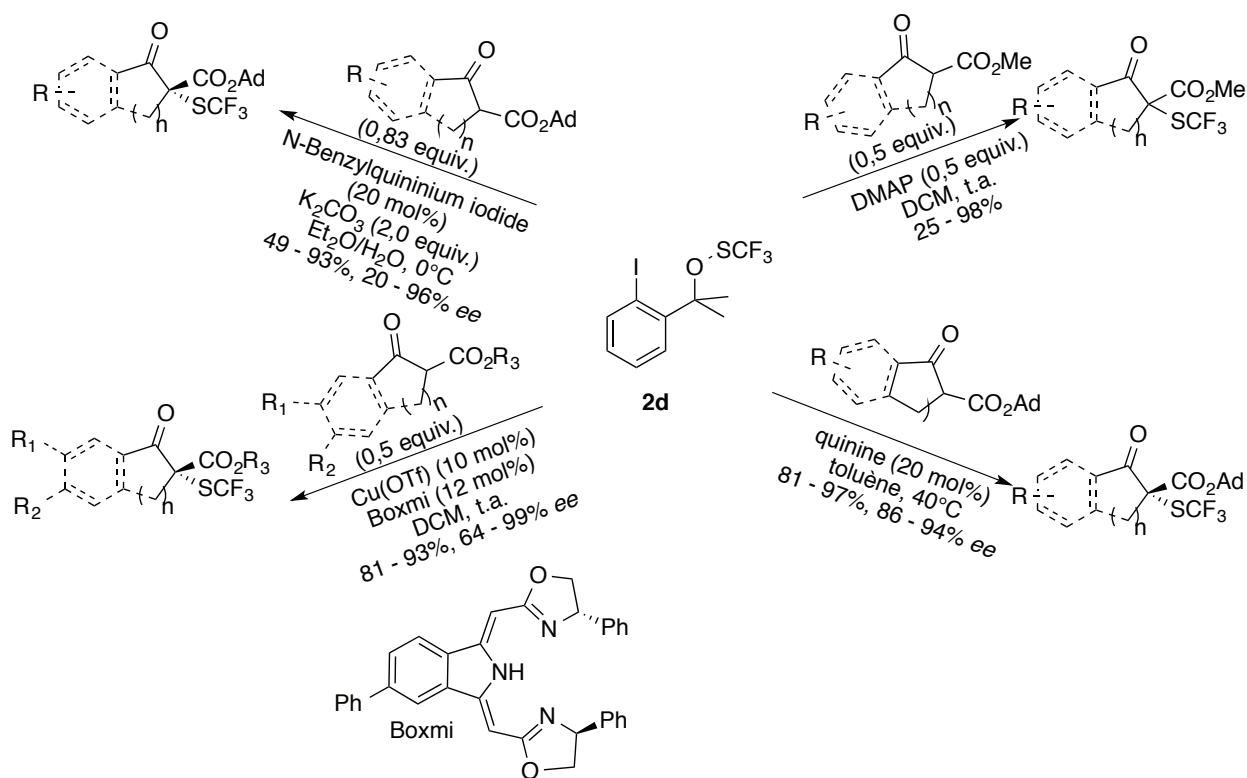


Schéma 65

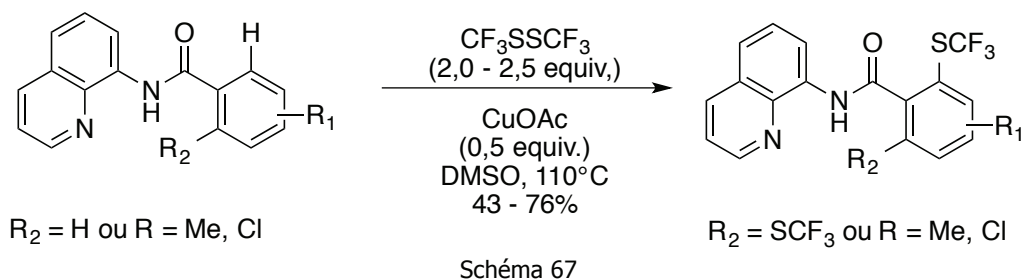
Une attention toute particulière a été apportée à la trifluorométhylthiolation asymétrique de β-céto-esters cycliques, en utilisant des organocatalyseurs chiraux, comme la quinine ou son sel d'ammonium en transfert de phase (Schéma 66).<sup>[142]</sup> Néanmoins, dans cet exemple, le groupement très volumineux adamantyle est utilisé pour obtenir une bonne énantiosélectivité.<sup>[142]</sup> Un autre exemple décrit par Gade, utilise une combinaison d'un auxiliaire chiral, Boxmi, et d'un catalyseur au cuivre pour obtenir des β-céto-esters avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.<sup>[143]</sup> Il est important de noter que ces deux méthodes se limitent aux β-céto-esters cycliques fortement encombrés.





1.2.3.4 Utilisation de  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$ 

Un seul exemple récent a été rapporté pour l'utilisation de  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$  en trifluorométhylthiolation électrophile par Daugulis *et coll.* La fonctionnalisation  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  est dirigée par le groupement 8-aminoquinoline et est catalysée par de l'acétate de cuivre, ce qui permet une tolérance à certains groupements (F, Cl, Br). Cette réaction n'est pas sélective de la mono-trifluorométhylthiolation puisque la bis-trifluorométhylthiolation est systématiquement observée sur les substrats non substitués.<sup>[144]</sup> De plus, le  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$  est toxique<sup>[100]</sup> et assez volatile (bp 34 – 35°C), et il est nécessaire de l'utiliser un excès.

1.2.3.5 Génération *in situ* de  $\text{CF}_3\text{S}^+$ .

A ce jour, peu de méthodes pour générer *in situ* du « $^+\text{SCF}_3$ » ont été décrites. Une inversion de polarité de type «Umpolung» est utilisée pour transformer « $^-\text{SCF}_3$ » en « $^+\text{SCF}_3$ ». Le  $\text{AgSCF}_3$  est utilisé comme premier réactif qui va réagir avec un chlorure électrophile (NCS ou TCCA) pour inverser la polarité du soufre et donner du  $\text{CF}_3\text{S}^+$  (Schéma 68). Le  $\text{CF}_3\text{S}^+$  généré *in situ* peut alors régir avec le nucléophile. Cette méthode a été appliquée sur des alcynes terminaux,<sup>[145]</sup> des précurseurs d'hétérocycles aromatiques pour former des chromanones substituées<sup>[146]</sup> et sur des oxindoles avec des organocatalyseurs chiraux.<sup>[147]</sup> Cependant, l'inconvénient de ces méthodes reste la synthèse préalable, mais délicate, de  $\text{AgSCF}_3$ , dont la durée de vie reste limitée dans le temps.

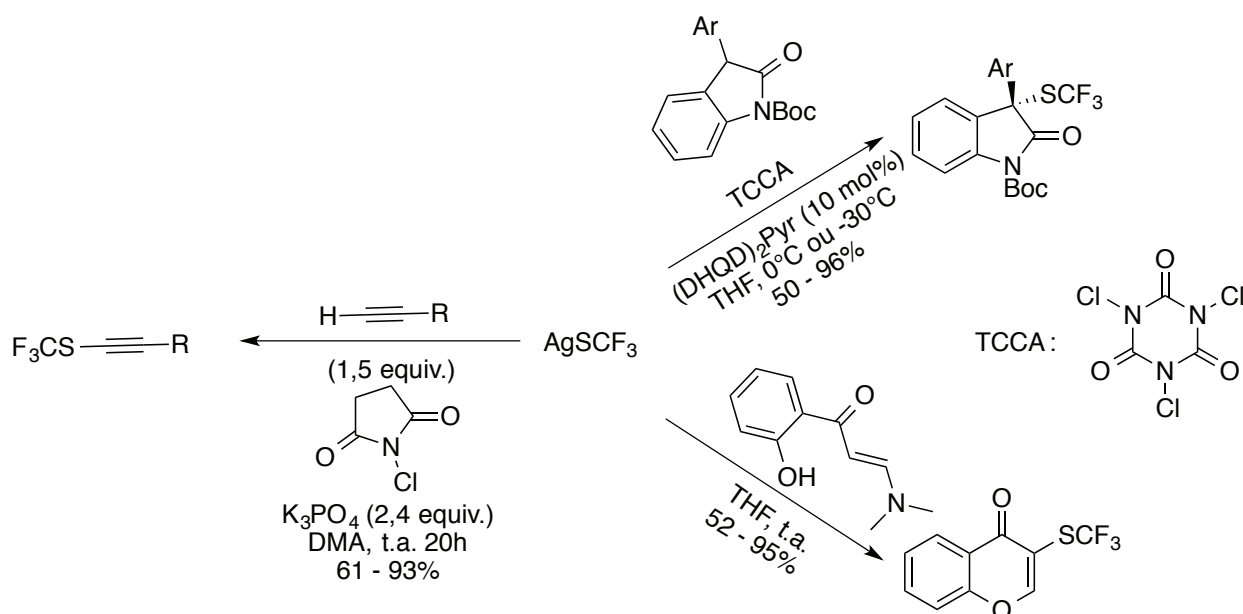


Schéma 68

Shibata *et coll.* ont développé un réactif (*trifluoromethanesulfonyl hypervalent Iodonium Ylide*) **3** capable d'introduire un groupement  $\text{SCF}_3$  sur des énamines et des indoles substitués, par catalyse au cuivre, en présence d'une amine tertiaire, avec des temps réactionnels relativement courts (Schéma 69). Cet exemple est le seul exemple de trifluorométhylthiolation d'énamines, autre qu'avec  $\text{CF}_3\text{SCl}$ . Les auteurs décrivent comme mécanisme la réduction *in situ* du groupement  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}$  pour donner l'espèce active  $(\text{PhC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OSCF}_3)$  via un réarrangement intramoléculaire.<sup>[148]</sup> La réactivité de ce réactif **3** a été testée sur des énamines,<sup>[148]</sup> indoles<sup>[148]</sup> et pyrroles<sup>[149]</sup>, éthers d'énols silylés<sup>[150]</sup> et silanes allyliques (Schéma 69).<sup>[150]</sup>

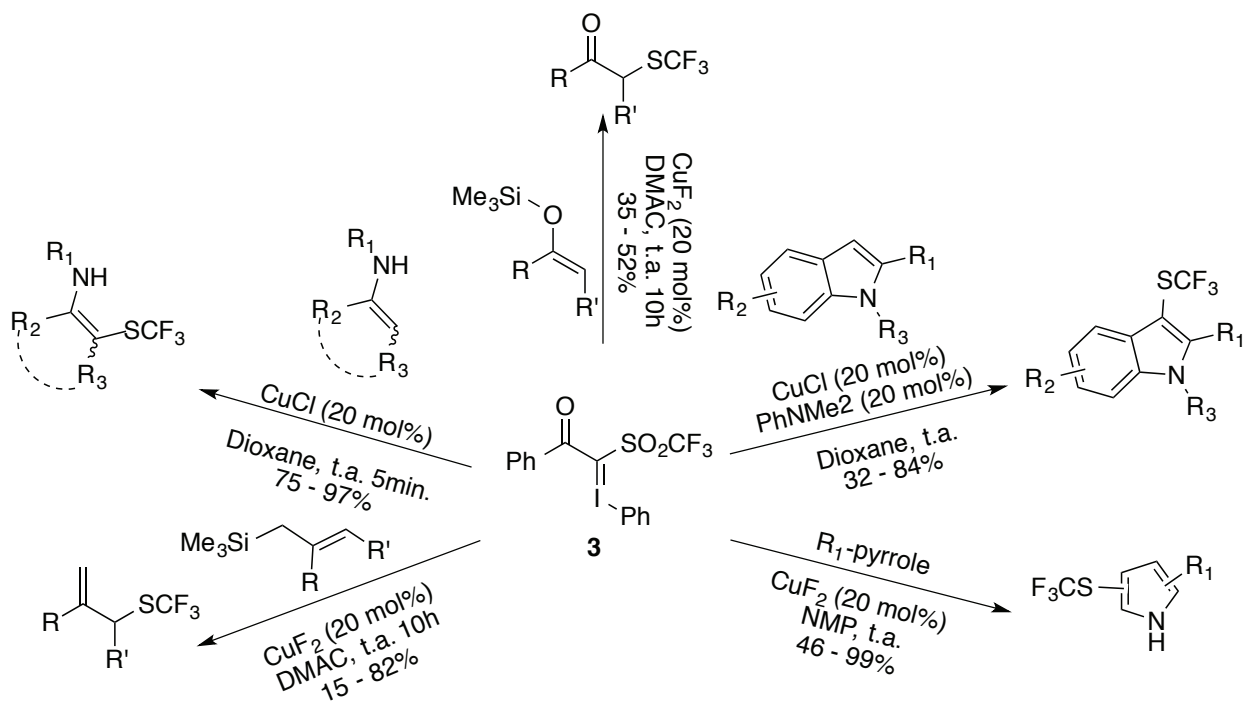


Schéma 69

## 2 Résultats et discussions – Formation de la liaison C-SCF<sub>3</sub>

### 2.1 Trifluorométhylthiolation d'alcynes terminaux

#### 2.1.1 Rappels bibliographiques

Avant 2012, il existait très peu de méthodes pour introduire un groupement SCF<sub>3</sub> sur un alcyne terminal par voie directe. Mais suite à « l'explosion » de la chimie du SCF<sub>3</sub>, de nombreux articles sont parus sur la trifluorométhylthiolation d'alcynes terminaux. L'une des toutes premières méthodes a été développée au laboratoire, via la formation d'un alcynure de lithium qui réagit ensuite avec **1b**.<sup>[128]</sup> D'autres méthodes ont été décrites avec différentes sources de SCF<sub>3</sub>. En effet, Rueping *et coll.* ont décrit le CF<sub>3</sub>S-phthalimide **2a** comme capable d'introduire un CF<sub>3</sub>S sur la position terminale de l'alcyne.<sup>[133]</sup> De la même manière, Shen *et coll.* ont démontré que le CF<sub>3</sub>S-sulfénate **2d** pouvait également réagir selon le même procédé (quantité catalytique de cuivre).<sup>[138]</sup> Tandis qu'avec la CF<sub>3</sub>S-saccharine **2c**, il faut travailler avec un excès de cuivre et de pyridine, ce qui réduit son intérêt sur ce genre de substrats.<sup>[135]</sup> Qing *et coll.* ont rapporté la trifluorométhylthiolation d'alcynes via le système oxydatif TMSCF<sub>3</sub>/S<sub>8</sub>, sans utiliser de métaux de transition, mais en présence d'une base forte, KF. Il est important de noter qu'un large excès du système oxydatif et de base est utilisé (5,0 équivalents).<sup>[95]</sup> Le même groupe a développé une méthode permettant de générer du « <sup>+</sup>SCF<sub>3</sub> » *in situ* à partir de AgSCF<sub>3</sub> et de N-chlorosuccinimide (NCS), qui va réagir avec l'alcyne en milieu basique.<sup>[145]</sup>

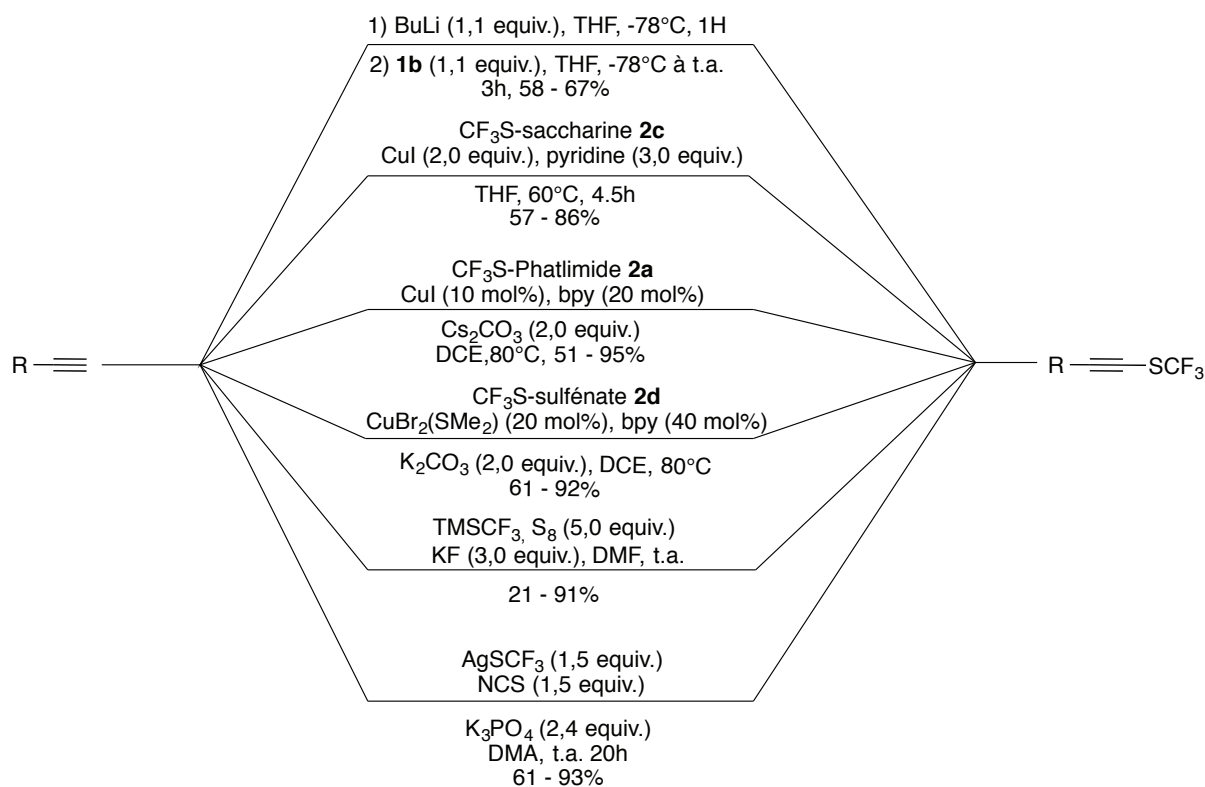
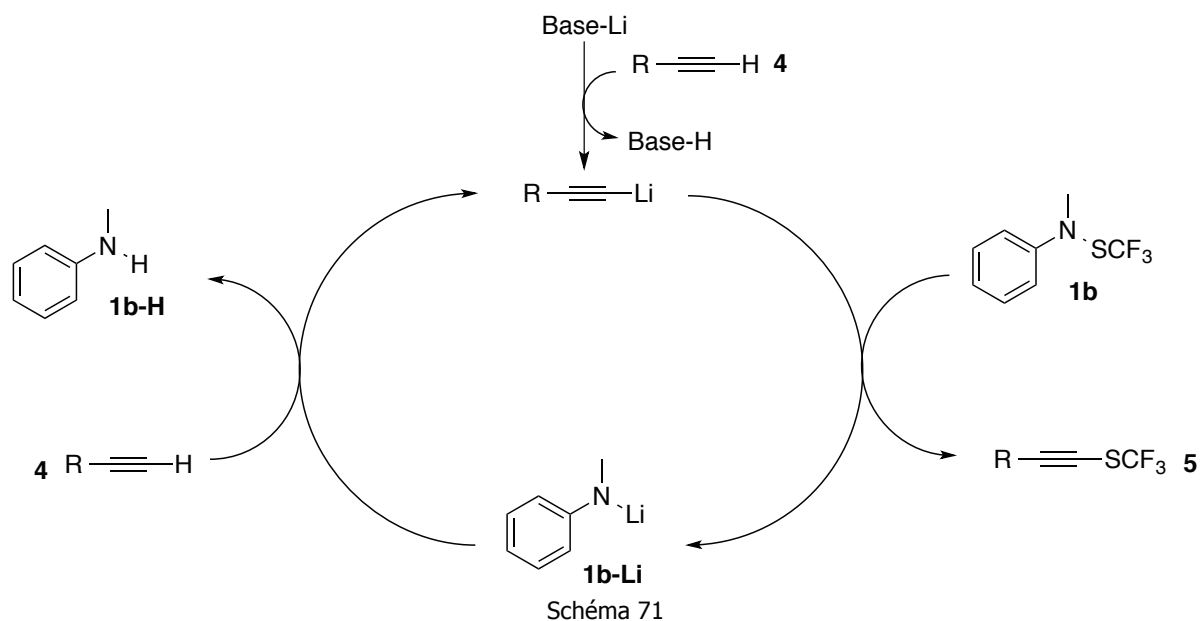


Schéma 70

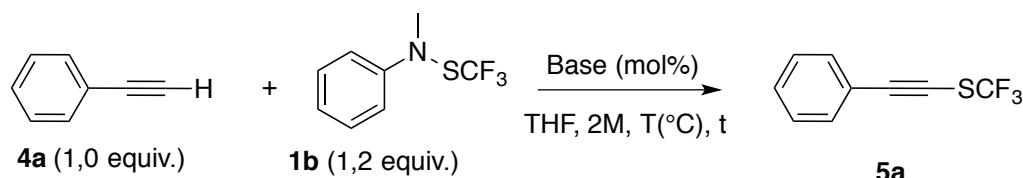
En résumé, à ce jour il existe un certain nombre de méthodes pour introduire le groupement « SCF<sub>3</sub> » sur un alcyne terminal, mais ces méthodes utilisent soit des conditions basiques fortes (BuLi, KF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en excès) et/ou un excès de l'alcyne de départ. Les alcynes généralement utilisés sont des alcynes terminaux aromatiques, très peu d'alcynes aliphatiques ou propargyliques ont été trifluorométhylsulfanylés.

### 2.1.2 Résultats et discussions

Dans la méthode décrite dans le laboratoire en 2012, l'alcyne va attaquer le composé **1b** pour former le produit désiré et libérer l'amidure de *N*-méthylaniline **1b-Li**. L'hypothèse émise est que si cet amidure **1b-Li** est assez basique pour pouvoir déprotoner le proton de l'alcyne **4**, il suffirait d'introduire une quantité catalytique d'une base lithiée pour pouvoir faire tourner la réaction. En effet, l'amidure **1b-Li** aurait un pKa de l'ordre de 31 et celui d'un alcyne serait plus proche de 29.<sup>[151]</sup>



Afin de vérifier cette hypothèse, le phénylacétylène **4a** a été introduit avec **1b** dans du THF sec sous azote et une quantité catalytique de base lithiée a été introduite dans le milieu. Les premiers tests ont montré que la réaction fonctionne avec 10% molaire de BuLi (Entrée 1) à basse température (-40°C) et après trois heures de réaction. Par la suite une étude des conditions expérimentales a été effectuée en faisant varier la nature et la quantité initiale de base lithiée, la température et le temps de réaction.

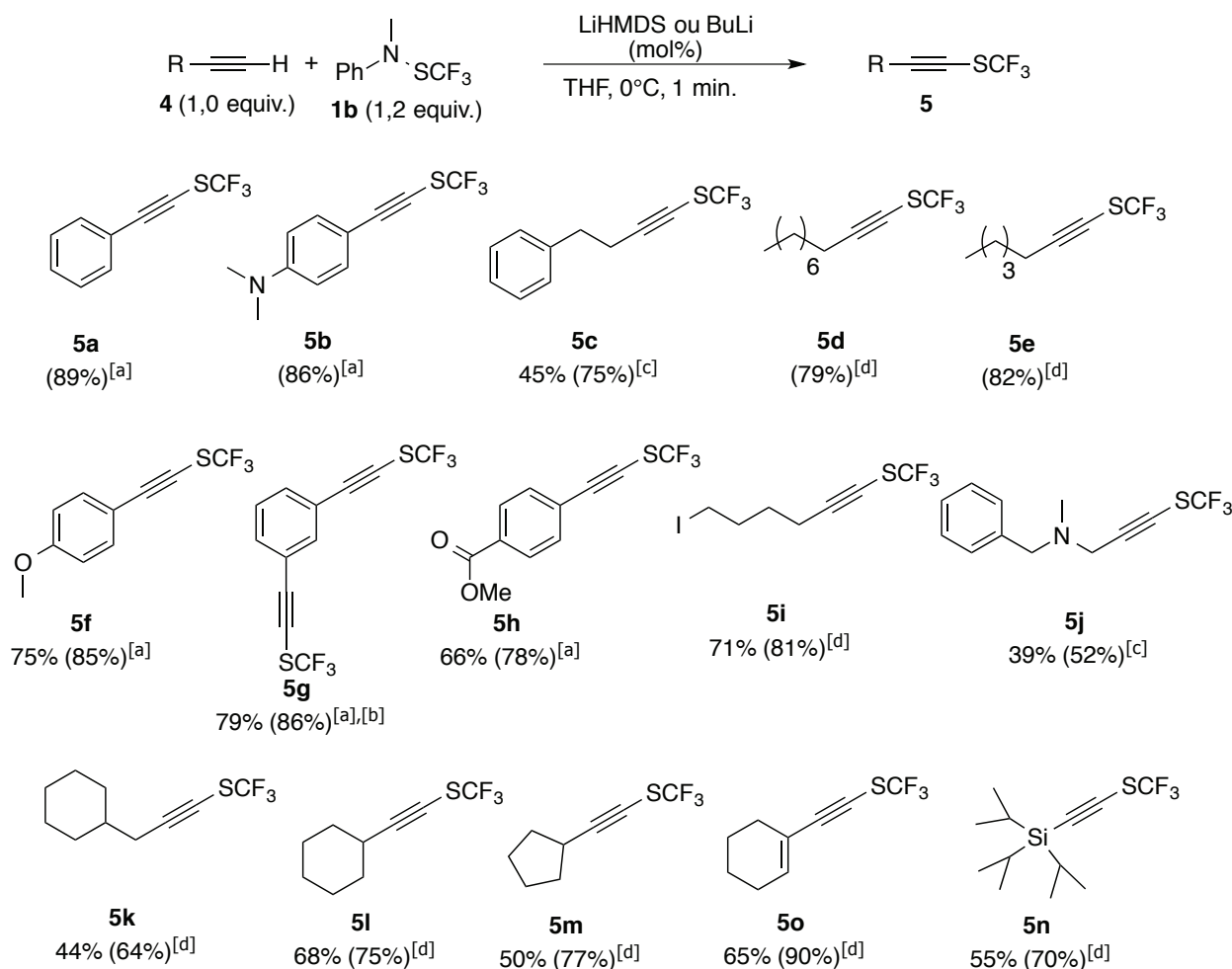


Entrée	Base (mol%)	T (°C)	Temps	5a <sup>[a]</sup>
1	BuLi (10)	-40	3 h	81%
2	LiHMDS (10)	-40	3 h	85%
3	BuLi (10)	0	3 h	84%
4	LiHMDS (10)	0	3 h	85%
5	BuLi (5)	0	3 h	54%
6	LiHMDS (5)	0	3 h	60%
7	BuLi (10)	20	3 h	80%
8	LiHMDS (10)	20	3 h	82%
9	LiHMDS (10)	0	30 min	87%
10	LiHMDS (10)	0	1 min	89%
11	BuLi (10)	0	1 min	88%
12	LDA (10)	0	1 min	90%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 1

Il semble que la température n'ait pas d'influence notable sur les rendements de réaction mais plutôt sur la cinétique. Seulement 10% de base lithiée sont nécessaires pour obtenir le composé **5a** avec des rendements supérieurs à 80%. Par contre, une diminution à 5% molaire de BuLi semble faire chuter les rendements (Entrées 5-6). A 0°C, la réaction semble très rapide, puisque le produit attendu **5a** est obtenu en seulement une minute (Entrées 10-12). Des résultats similaires sont obtenus quel que soit la nature de la base lithiée (Entrées 1-2, 3-4, 7-8, 10-12). Fort de ces différents résultats, les conditions des entrées 10 ou 11 ont été choisies pour exemplifier cette réaction.



<sup>[a]</sup> LiHMDS (10 mol%). <sup>[b]</sup> avec **1b** (2 equiv.). <sup>[c]</sup> BuLi (10 mol%). <sup>[d]</sup> LiHMDS (20 mol%).

Schéma 72. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne)

Les alcynes aromatiques donnent de bons rendements en utilisant 10% mol de LiHMDS. Les alcynes aliphatiques requièrent en général 20% mol de base. En effet, les alcynures de lithium aliphatiques étant plus basiques, leur plus grande sensibilité à l'hydrolyse peut contribuer à perturber le cycle catalytique. Dans le cas des produits **5c** et **5j**, très sensibles aux conditions basiques, l'utilisation de BuLi comme base est nécessaire. En utilisant LiHMDS ou LDA, les amines issues de leur protonation (HMDS ou diisopropylamine) sont assez basiques pour déprotoner les produits formés (**5c**, **5j**), contrairement au BuLi qui ne libère que du butane. Une étude de la stabilité de **5c** dans le milieu réactionnel au cours du temps a d'ailleurs confirmé cette hypothèse.

Cette réaction couvre un large panel d'alcynes terminaux, qu'ils soient aromatiques, aliphatiques mais également silylés (**5n**). Ces derniers peuvent constituer des synthons intéressants après déprotection (par exemple dans un couplage de Sonogashira). Mais quelques exemples n'ont pas pu être trifluorométhylthiolés (Figure 1). Pour **5p**, le problème provient de l'insolubilité du produit de départ **4p** dans le THF, même avec une quantité importante de solvant. En ce qui concerne **5q** et **5r**, le problème provient du fait que les protons présents sur la molécule de départ **4q** et **4r** sont plus acides que le

proton de l'alcyne terminal. Dans le cas de **5o**, une dégradation du produit dans le milieu réactionnel est observée.

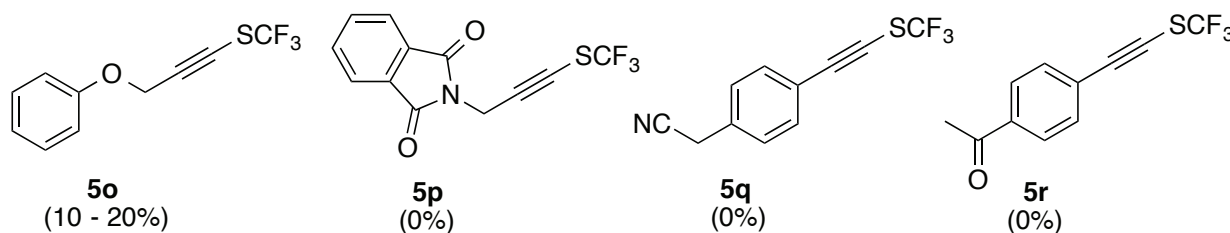


Figure 1. Rendements entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.

De manière générale, les alcynes représentent des réactifs très intéressants pour la synthèse de molécules complexes et en particulier en chimie médicinale,<sup>[152]</sup> avec notamment les réactions de *click chemistry*.<sup>[153]</sup> Afin de valoriser les alcynes trifluorométhylthiolés obtenus, certains produits ont été engagés dans des réactions de cycloaddition [3+2] (Schéma 73).

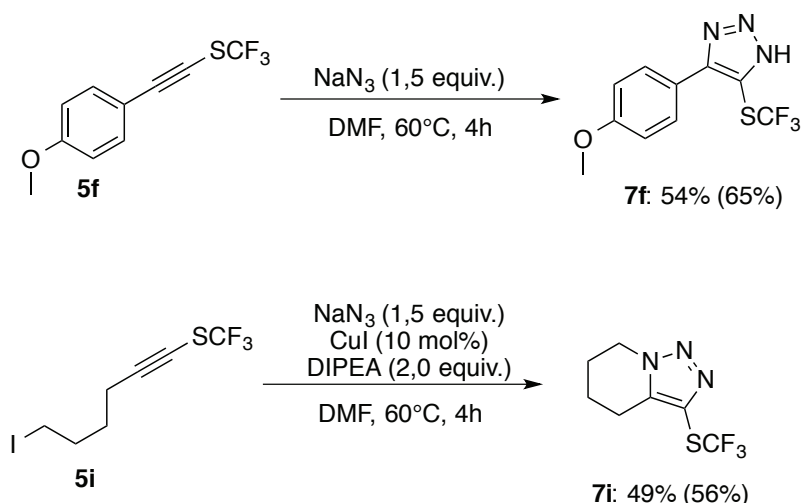


Schéma 73. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne)

Si le produit **5f**, en présence de  $\text{NaN}_3$  dans le DMF, a permis d'obtenir le 2-trifluorométhylthio-1,2,3-triazole **7f** avec un bon rendement (Schéma 73), les alcynes **5b**, **5k**, **5m**, dans les mêmes conditions n'ont pas permis d'obtenir les trifluorométhylthiotriazoles correspondants (Schéma 74). Ces réactions ont conduit à un mélange très complexe de composés, non séparables. De la même manière, des cyclisations de Huisgen 1,3-dipolaire azide-alcyne avec le (2-azidoéthyl)benzène ont été testés dans différentes conditions sans aucuns succès (Schéma 74).

Néanmoins, il est possible de former un composé bicyclique **7i**. Dans un premier temps, la substitution de l'atome d'iode par l'azide est effectuée puis une cyclisation [3+2] intramoléculaire permet d'obtenir le produit **7i** (Schéma 73).

Ces réactions de cycloadditions avec les composés **5** semblent difficiles à mettre en œuvre avec les alcynes trifluorométhylthiolés. En effet, beaucoup de substrats se sont révélés non réactifs vis à vis de la cyclisation ou ont conduit à un mélange complexe. Seuls deux produits de cyclisation ont pu être obtenus avec de bons rendements. Une catalyse au cuivre est bien connue pour aider à la cyclisation en présence d'azide sur des alcynes terminaux, mais il semblerait qu'en présence de thioéthers d'alcynes, la

cyclisation soit difficile. Un article publié après ces travaux semble confirmer cette hypothèse.<sup>[154]</sup> En effet, les auteurs décrivent la nécessité d'utiliser un complexe à l'iridium [ $\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}$ ]<sub>2</sub>, plus actif, pour favoriser la cyclisation de Huisgen 1,3-dipolaire azide-thioalcyne sur de nombreux exemples de thioalcyne. Néanmoins, ce complexe n'a pas été testé avec des trifluorométhylthioalcyne dont la triple liaison doit être pauvre en électrons et, par conséquent, peu réactive.

D'autres réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire ont été également testées avec le diazoacétate d'éthyle mais également sans succès. Le produit de départ **5b** a été récupéré en intégralité, que ce soit à 0°C, 25°C, 45°C ou 120°C (Schéma 74).

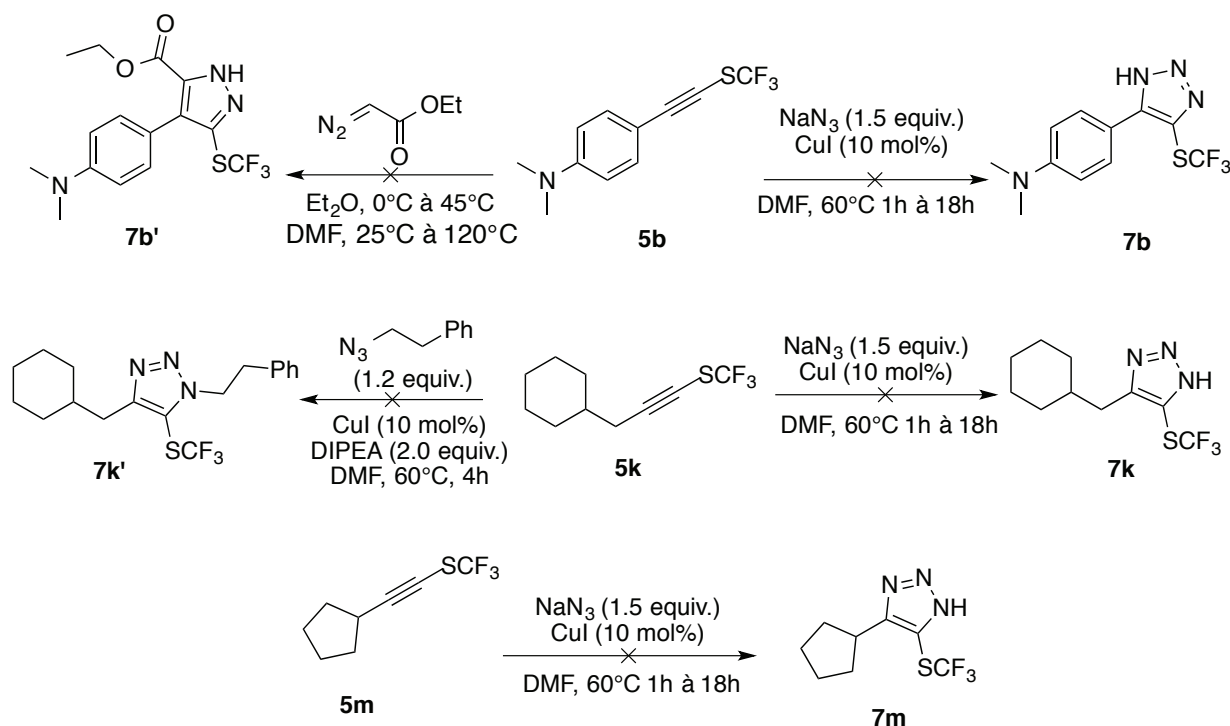


Schéma 74

En résumé, une nouvelle méthodologie de trifluorométhylthiolation d'alcynes terminaux avec le réactif **1b** a été développée.<sup>[155]</sup> Les conditions réactionnelles n'utilisent ni de métaux de transitions, ni de large excès de réactif et pas d'excès de base. Du fait des conditions douces utilisées (quantité catalytique de base), un large panel, très varié, d'alcynes terminaux ont pu être trifluorométhanesulfénylés. Même des composés susceptibles d'être « baso-sensibles », comme **5c** et **5j**, ont également pu être synthétisés avec cette nouvelle méthode. Malgré les difficultés rencontrées lors des quelques tentatives de cycloadditions, ces alcynes trifluorométhylthiolés constituent des matières premières intéressantes pour des synthèses ultérieures de produits fluorés.

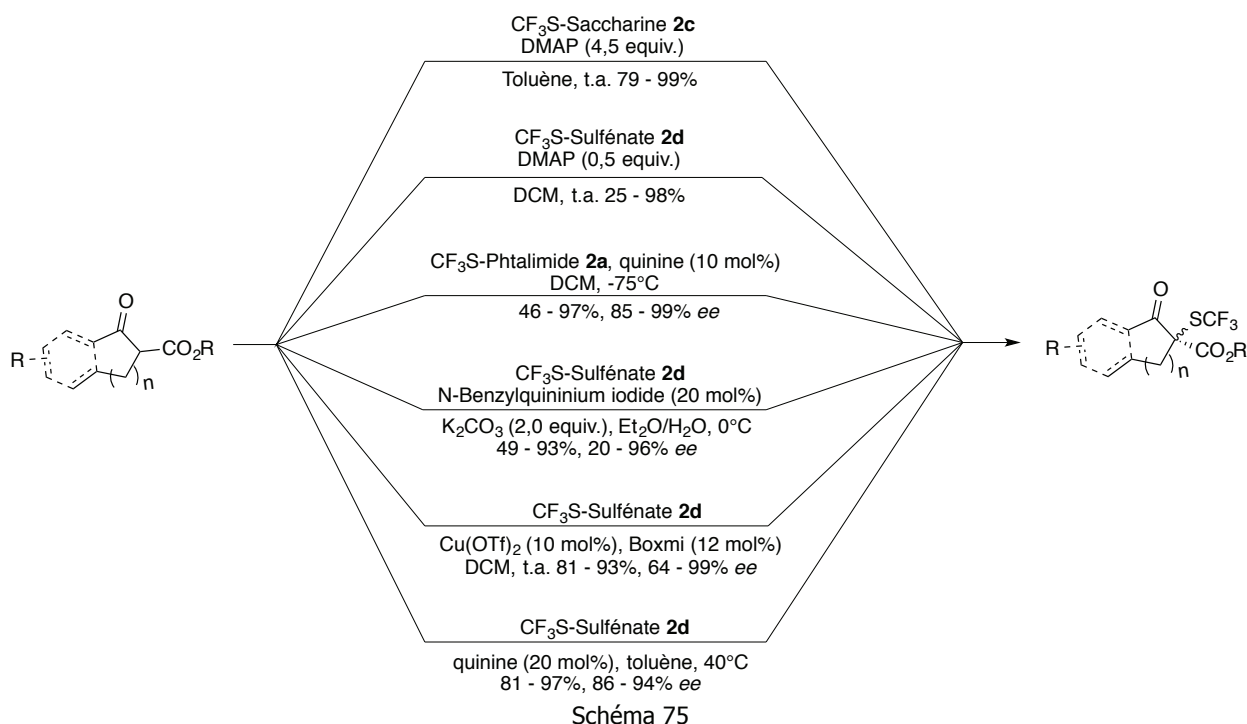


## 2.2 Trifluorométhylthiolation de dérivés carbonylés

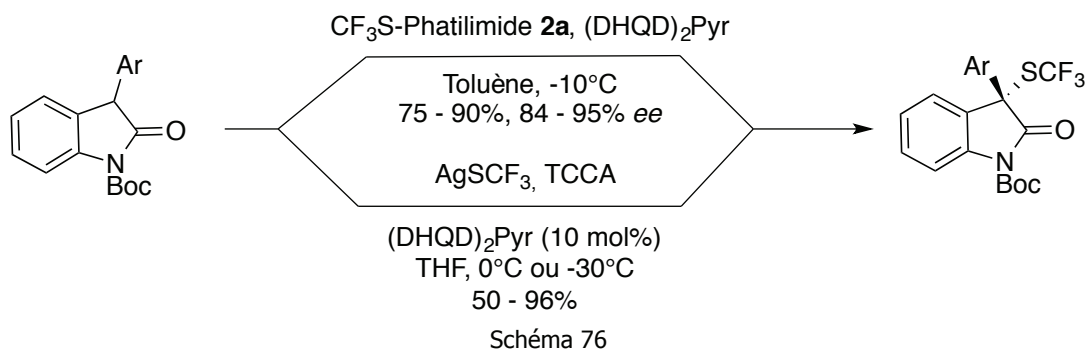
Les dérivés carbonylés constituent une famille de produits riches d'intérêts pour des synthèses de produits plus élaborés.<sup>[156]</sup> En effet, hormis la réactivité très variée liée à la fonction carbonyle, une large gamme de produits bioactifs et de produits naturels possède également des fonctions carbonylées.<sup>[157]</sup> Par conséquent, des dérivés carbonylés  $\alpha$ -trifluorométhylthiolés pourraient être des composés à haute valeur ajoutée pour diverses applications.

### 2.2.1 Rappels bibliographiques

A ce jour, peu de réactions d' $\alpha$ -trifluorométhylthiolation de composés carbonylés sont décrites dans la littérature. Dans le passé, quelques composés ont pu être obtenus en utilisant  $\text{CF}_3\text{SCl}$ ,<sup>[46, 113-115]</sup> malgré la toxicité de ce réactif.<sup>[100]</sup> Très récemment, avec l'arrivée de nouveaux réactifs de trifluorométhylthiolation, les céto-esters et  $\beta$ -dicétones ont été les plus étudiés. Certaines réactions asymétriques ont également été développées avec des céto-esters tertiaires.<sup>[52, 130, 135, 137-138, 142-143, 148]</sup>



La trifluorométhylthiolation asymétrique d'oxindoles a également été effectuée en utilisant le  $\text{CF}_3\text{S}$ -phthalimide **2a** ou  $\text{CF}_3\text{SAg}$ .<sup>[131, 147]</sup>



Avant la parution des résultats présentés ci-dessous (**2.2.2**), seule la trifluorométhylthiolation électrophile d'un aldéhyde et de quelques cétones simples avait été décrite.<sup>[138]</sup> A contrario, plusieurs esters et cétones ont été trifluorométhylthiolés avec des réactifs nucléophiles, en partant de composés « diazo » avec  $\text{CF}_3\text{SAg}$  ou  $\text{CF}_3\text{SCu}$ ,<sup>[73-75]</sup> ou à partir de  $\alpha$ -halogénocétones avec le (S)-trifluorothiocarbonate,  $\text{CF}_3\text{SCu}$  ou bien le système  $\text{TMSCF}_3/\text{S}_8$ .<sup>[83, 96, 99]</sup>

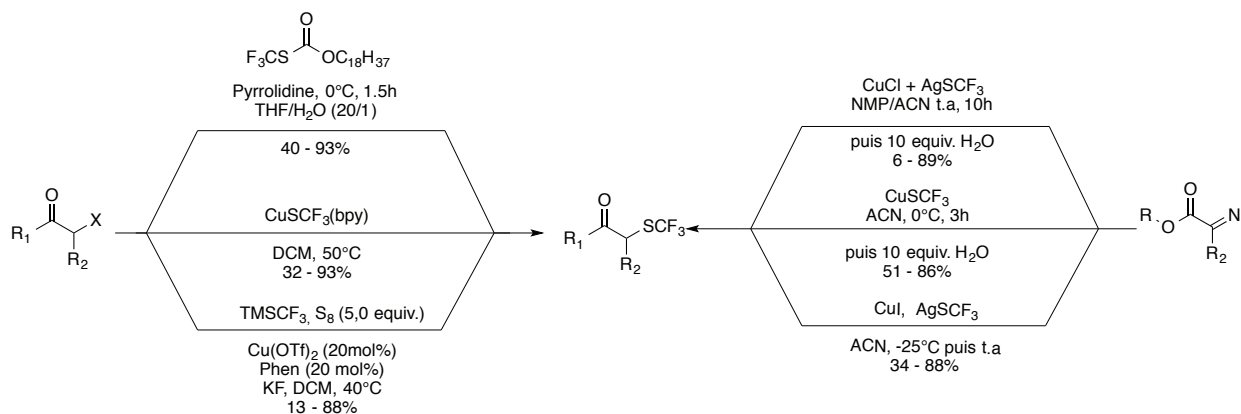


Schéma 77

Ces méthodes sont intéressantes, mais elles souffrent de plusieurs inconvénients. Pour la méthode nucléophile, l'utilisation nécessaire de réactifs de type  $\text{CF}_3\text{SM}$ , relativement instables, confère certaines limites à une telle stratégie. Les méthodes développées par Zard *et coll.* et par Weng *et coll.*, utilisant respectivement un (S)-trifluorothiocarbonate<sup>[99]</sup> ou le système ( $\text{TMSCF}_3 + \text{S}_8$ ), contournent ce problème en générant cet anion *in situ*<sup>[96]</sup>, mais nécessitent la préparation préalable des  $\alpha$ -halogénocétones.

Après nos travaux, d'autres trifluorométhylthiolations directes en position  $\alpha$  de quelques aldéhydes et cétones non pré-fonctionnalisés, ont été décrites par Shen *et coll.* en utilisant la  $\text{CF}_3\text{S}$ -saccharine **2c**.<sup>[135]</sup>

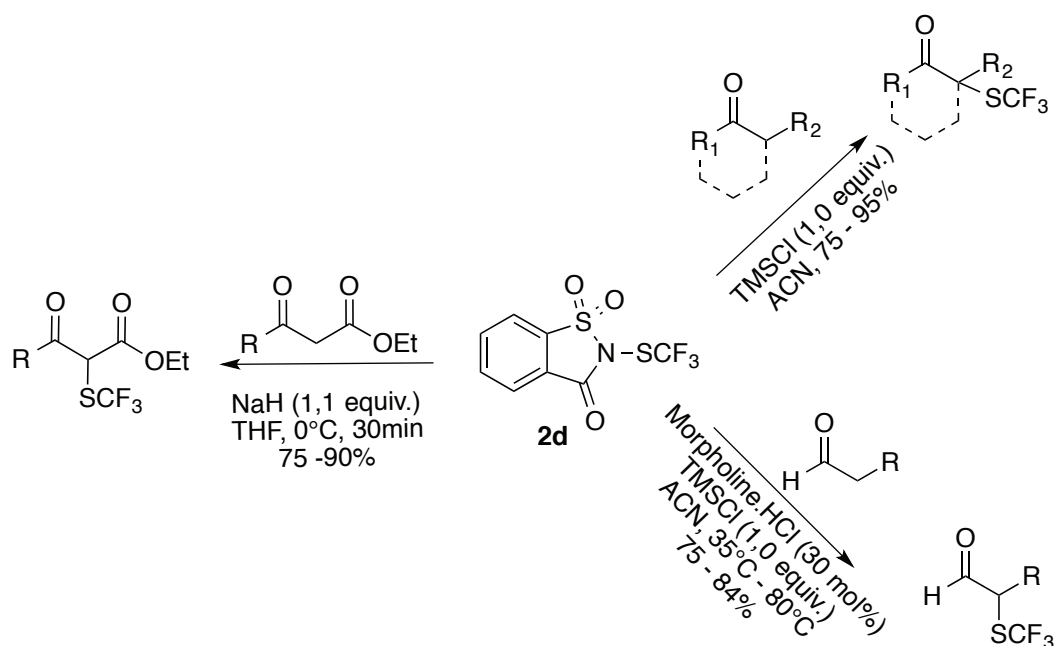


Schéma 78

Très récemment, Shibata *et coll.* ont rapporté la synthèse d' $\alpha$ -trifluorométhylthiocétones à partir d'éthers d'énols silylés et de leur réactif **3** « trifluoromethanesulfonyl hypervalent Iodonium Ylide » via une catalyse au cuivre. Les rendements obtenus avec cette méthode restent toutefois modestes et nécessitent au préalable la préparation des éthers d'énol silylés. <sup>[150]</sup>

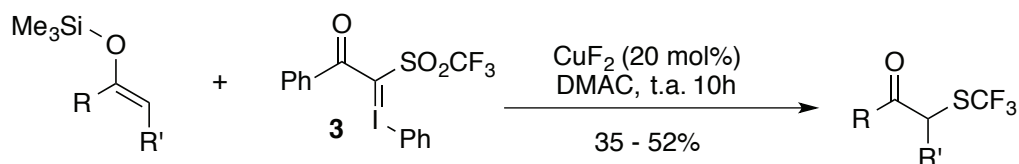


Schéma 79

En résumé, quand nous avons commencé ce travail de trifluorométhylthiolation en position  $\alpha$  de dérivés carbonylés non pré-fonctionnalisés avec les réactifs développés au laboratoire, il n'existait que très peu de méthodes pour réaliser de telles réactions.

## 2.2.2 Résultats et discussions

### 2.2.2.1 Trifluorométhylthiolation en milieu basique

Comme il avait été démontré que **1b** pouvait réagir avec des nucléophiles, comme des réactifs de Grignard ou des lithiens, nous avons supposé qu'ils pourraient également réagir avec des énolates de lithium ou bien de magnésium. Le composé **1b** a donc été mis en présence de l'acétophénone préalablement déprotonée avec de la LDA à basse température, mais aucun produit  $\alpha$ -trifluorométhylthiolé n'a été observé. Un tel résultat laissait penser que **1b** n'était pas assez électrophile pour les énolates de lithium. Afin de moduler cette électrophilie, un autre trifluorométhanesulfénamide dérivé d'une amine plus électro-attractrice (**1d**) a été synthétisé. Tout

comme **1a** et **1b**, ce composé **1d** peut également être synthétisé sur une échelle de 50g à 70g avec un rendement sur 3 étapes de 70 – 80%.

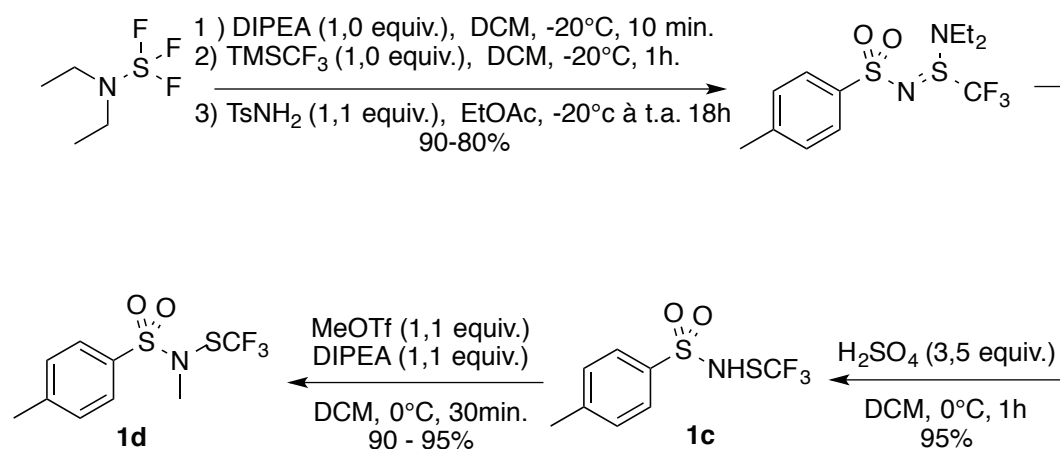
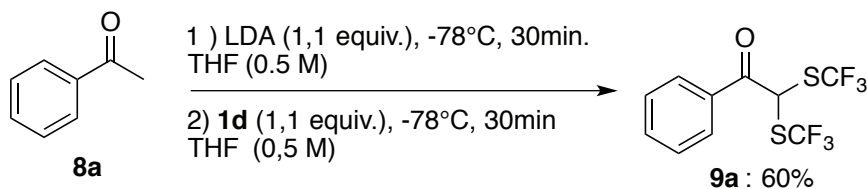


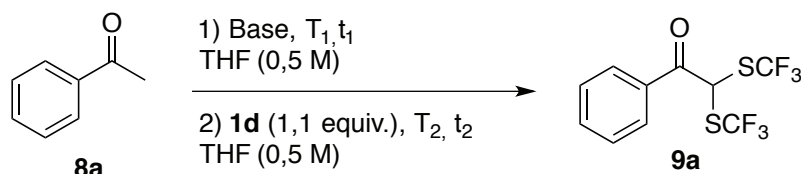
Schéma 80

#### 2.2.2.1.1 Enolates de lithium

Ce nouveau réactif **1d** a été engagé avec l'énolate de lithium de l'acétophénone **8a**, préformé avec du LDA, dans le THF à -78°C. Une réaction de trifluorométhylthiolation a bien été observée, mais seul le produit issu de la bis-trifluorométhylthiolation **9a** a été obtenu (Entrée 1).

Schéma 81. Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Afin d'essayer d'optimiser cette réaction et d'essayer de favoriser la mono-trifluorométhylthiolation, divers systèmes basiques, avec ou sans additifs, ont été testés.



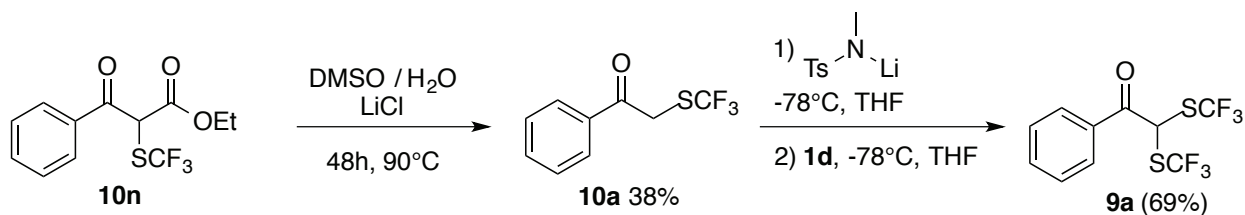
Entrée	Base (equiv.)	Additive (equiv.)	T <sub>1</sub>	t <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	t <sub>2</sub>	9a <sup>[c]</sup>
1	LDA (1,1)	-	-78°C	30min	-78°C	30 min.	60%
2	NaH (1,0)	-	0°C	30min	0°C	24h	0%
3	LiH (1,0)	-	0°C	30min	0°C	24h	25%
4	<i>t</i> BuOLi (1,1)	-	0°C	30min	-78°C	30 min.	60%
5	<i>t</i> BuONa (1,1)	-	0°C	30min	-78°C	30 min.	55%
6	<i>t</i> BuOK (1,1)	-	0°C	30min	-78°C	30 min.	0%
7	LiHMDS (1,1)	-	-78°C	30min	-78°C	30 min.	50%
8	TMPPMgCl.LiCl (1,1)	-	-78°C	30min	-78°C	30 min.	7%
9	DIPEA (1,1)	<i>n</i> Bu <sub>2</sub> BOTf (1,1)	-78°C	30min	-78°C	30 min.	0%
10	LDA (1,1)	B(OMe) <sub>3</sub> (1,1)	-78°C	30min	-78°C	30 min.	20%
11	LDA (1,0)	BEt <sub>3</sub> (1,1)	-78°C	30min	-78°C	30 min.	50%
12	LDA (0,1)	-	-78°C	30min	-78°C	30 min.	0%
13 <sup>[a]</sup>	LDA (1,2)	-	-78°C	30min	-78°C	30 min.	88%
14 <sup>[b]</sup>	LDA (1,2)	-	-78°C	30min	-78°C	60 min.	89%

<sup>[a]</sup> 2.4eq de **1d**, <sup>[b]</sup> 2.2eq de **1d**. <sup>[c]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

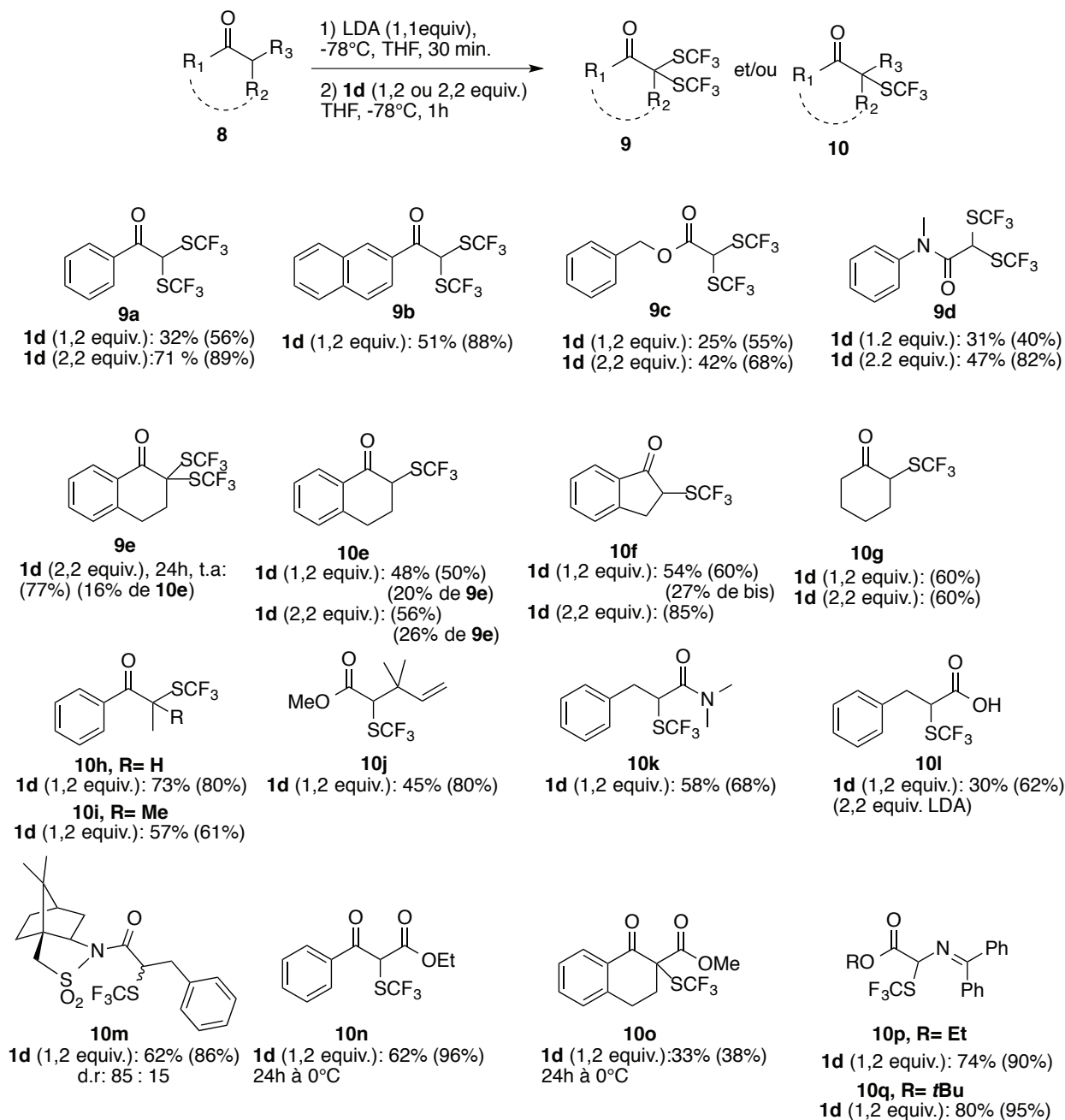
Tableau 2

Quelle que soit la base utilisée, le produit de bis-trifluorométhylthiolation, **9a**, a toujours été observé. L'ajout d'additif, comme des boranes ou boronates, pour essayer de tempérer la réactivité des énolates, n'a pas permis de s'arrêter au produit de mono-addition (Entrées 9, 10, 11). Différents types d'énolates ont été utilisés (potassium, sodium, lithium, magnésium) (Entrées 1, 4, 5, 6, 8) mais seuls les énolates de lithium (Entrées 1 et 4) et de sodium (Entrée 5) ont permis d'observer la formation de produit, le lithium conduisant à de meilleurs rendements. Ceci peut se rationaliser par le meilleur caractère acide de Lewis du Li et Na, susceptibles d'activer le réactif **1d**. En utilisant 2,2 équivalents de **1d**, le composé **9a** est alors formé avec un bon rendement (Entrée 14).

Ces résultats suggèrent que le produit de mono-addition, **10a**, pourrait également être déprotoné dans le milieu pour réagir une deuxième fois avec **1d**. Cependant, si la diisopropylamine, générée à partir de LDA, peut à terme, déprotoner **10a**, dans le cas de *t*BuOLi ou *t*BuONa, aucune base n'est générée en dehors de la TsNMeLi, provenant de la réaction de **1d**. Les sulfonamides étant des bases assez faibles, ce rôle potentiel de TsNMeLi dans cette réaction devait être démontré.<sup>[151]</sup> Par conséquent, le produit mono-SCF<sub>3</sub> **10a** a été préparé par décarboxylation de **10n**, puis engagé dans une réaction de α-trifluorométhylthiolation en utilisant seulement TsNMeLi comme base. La formation de **9a** a alors été observée avec un bon rendement, confirmant la capacité du TsNMeLi à déprotoner **10a**. Ces résultats confirment par ailleurs le caractère électroattracteur prononcé du groupe CF<sub>3</sub>S (Schéma 82).

Schéma 82. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne)

Ces conditions de  $\alpha$ -trifluorométhylthiolation (Entrées 1 et 14) ont également été appliquées à différents composés carbonylés.

Schéma 83. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne)

En général, la réaction donne de bons résultats. La bis-trifluorométhylthiolation est systématiquement observée avec les composés de type méthyl-carbonyle ; cette bis-trifluorométhylthiolation étant optimale avec 2,2 équivalents de **1d**. Avec des composés secondaires, les produits mono-trifluorométhylthiolés **10** sont généralement les produits formés principalement, voir exclusivement. Ce résultat peut être rationalisé par l'encombrement stérique des produits **10** qui empêche l'approche de la base encombrée (TsNMeLi) pour la seconde déprotonation. Dans le cas de la tétralone **8e**, le produit bis-SCF<sub>3</sub> **9e** peut être obtenu après un temps de réaction plus long, à température ambiante, alors qu'aucune bis-addition n'a été observée avec la cyclohexanone **10g**. Cette réaction fournit également de bons résultats avec les amides (**9d**, **10k**), les esters (**9c**, **10j**) et même avec un acide carboxylique libre (**10l**), sous réserve, dans ce dernier cas, d'utiliser 2 équivalents de base. Avec un amide d'Oppolzer (**8m**), le mono- $\alpha$ -trifluorométhylthioéther (**10m**) est obtenu avec un bon rendement et avec un rapport diastéréoisomérique de 85/15. Comme décrit précédemment dans la littérature avec d'autres réactifs, des céto-esters peuvent également être  $\alpha$ -trifluorométhylthiolés (**10n-o**). Pour **10o**, le rendement modéré observé peut être rationalisé par l'encombrement stérique de **8o**. Deux bases de Schiff de la glycine ont également été  $\alpha$ -trifluorométhylthiolées avec de bons rendements (**10p-q**). Ces précurseurs pour la synthèse d'acides aminés sont très intéressants de part leur nature à être transformé en acides aminés trifluorométhylsulfanylés. Dans le même ordre d'idée, d'autres précurseurs d'acides aminés (**8e'** et **8f'**) ont été testés dans les conditions décrites précédemment. Malheureusement, aucun de ces deux produits n'a permis d'obtenir les produits désirés, le réactif **1d** étant alors intégralement récupéré. Ceci est certainement dû à l'encombrement stérique de ces composés.

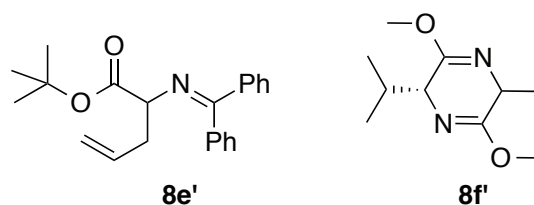


Figure 2

Cette méthode a également été appliquée à des composés plus complexes, pouvant avoir des activités biologiques.

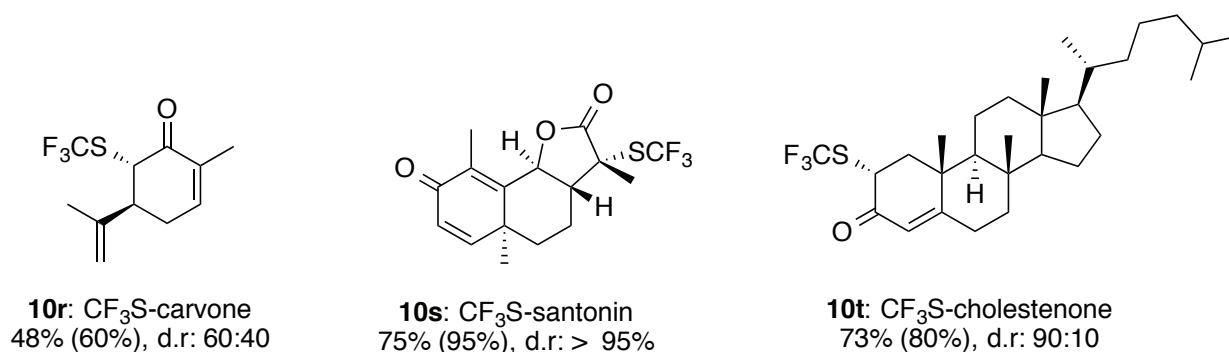


Figure 3. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne)

De bons rendements sont obtenus, malgré la présence d'autres groupes fonctionnels sur les molécules. À notre connaissance, l'exemple de la santonine **10s**, constitue la première  $\alpha$ -trifluorométhylthiolation d'une lactone. Pour la santonine et la cholesténone, de bons ratios diastéréoisomériques ont également été observés. La configuration de chaque diastéréoisomère majoritaire a pu être déterminée par des expériences NOESY et HOESY (H-F).

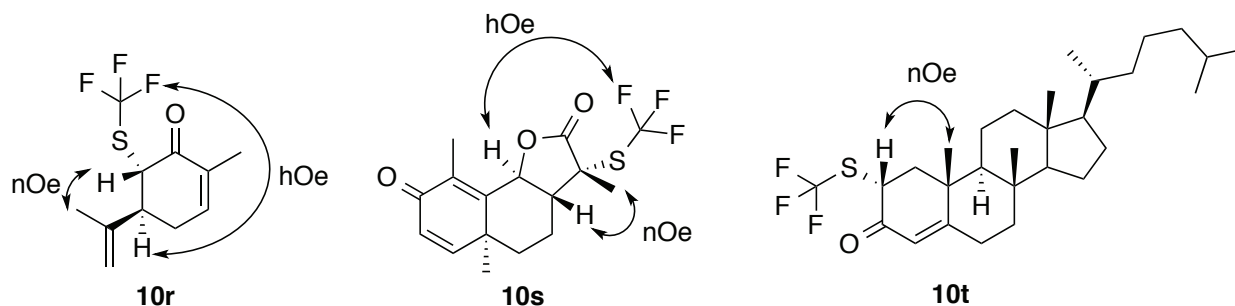
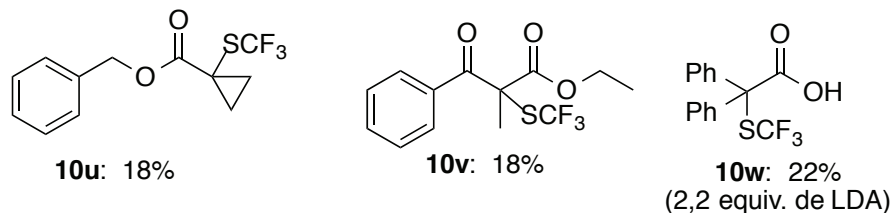


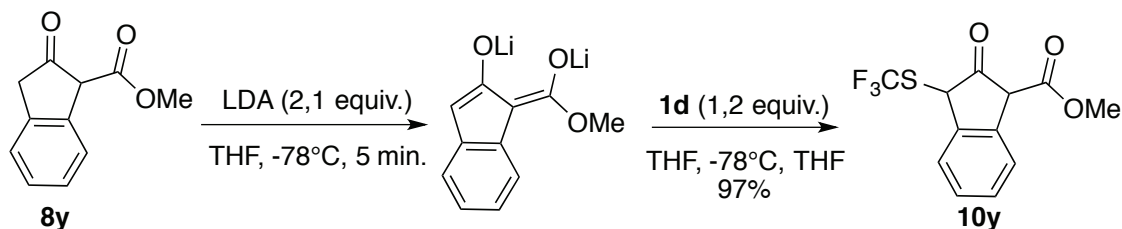
Figure 4

Il convient de noter que les composés obtenus sont parfois difficiles à purifier non seulement à cause de leur volatilité, mais aussi parce que certains des composés obtenus sont en équilibre avec leurs formes énol (en raison de la forte acidité de l'atome en  $\alpha$  de l'hydrogène), qui « traînent » sur le gel de silice. Cela peut expliquer les variations observées entre les rendements bruts et les rendements isolés.

Cette méthode semble relativement sensible à l'encombrement stérique. En effet, certains produits n'ont pas pu être trifluorométhanesulfénylés avec de bons rendements (**10u, v, w**).

Figure 5. Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne

Avec le composé **8y**, il est possible, en utilisant 2 équivalents de LDA, de générer le dianion qui permettrait d'obtenir le produit **10y**.

Schéma 84. Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.

Malgré un très bon rendement dosé par RMN du fluor et un déplacement correspondant à un  $\text{SCF}_3$  en  $\alpha$  d'une cétone, le produit **10y** n'a jamais pu être isolé correctement pour être caractérisé. Les problèmes de purification de ce produit peuvent provenir du fait qu'il possède plusieurs formes tautomériques. L'existence de ces différentes formes énols, en équilibre avec la forme cétone, rend la purification par chromatographie sur gel de silice, même neutralisé, extrêmement difficile.



Pour étendre cette stratégie à la synthèse de composés fonctionnalisés, des composés  $\alpha$ -bromo-carbonylés ont également été engagés dans cette réaction de trifluorométhylthiolation. Selon la nature du composé de départ (cétone **8z** ou ester **8a'**), différents produits ont été formés. Avec l' $\alpha$ -bromoacétophénone **8z**, le produit attendu **10z** est obtenu avec une petite quantité de composé bis-trifluorométhylthiolé **9a**. Au contraire, avec l'ester **8a'**, seul le composé inattendu bis-trifluorométhylthiolé **9c** est formé.

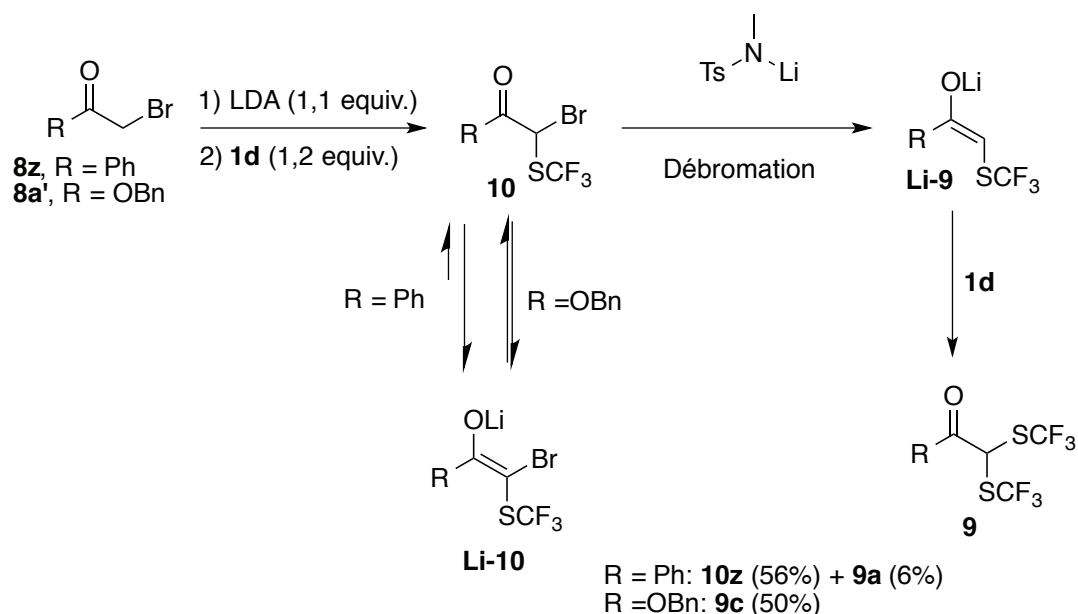


Schéma 85. Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.

La formation des composés bis-trifluorométhylthiolés **9** peut s'expliquer en envisageant une débromation de **10** médiée par  $\text{TsNMeLi}$ , qui conduirait à la formation de l'énolate **Li-9** susceptible ensuite de réagir avec **1d** pour donner **9**. La débromation de **10** ne peut être effectuée que sur la forme « carbonyle », qui prédomine avec l'ester **10c**, alors que la cétone **10z** est principalement sous la forme d'énol **Li-10z** dans les conditions de réaction ce qui, par conséquent, la «protège» contre la débromation.

Cette hypothèse de la débromation de **10** a été confirmée en observant la formation du produit **9a** en mélangeant **10z** et **1d** en présence de  $\text{TsNMeLi}$ .

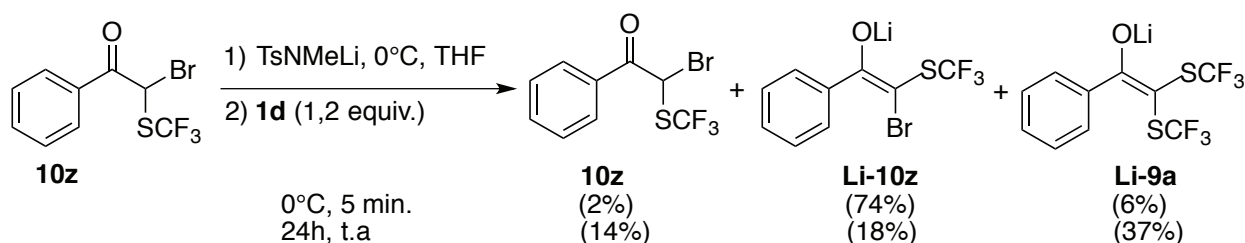


Schéma 86. Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.

En résumé, la réaction de **1d** avec les énoles de lithium permet d'obtenir des cétones, amides, esters ou acides  $\alpha$ -trifluorométhylthiolés avec de bons rendements, même sur des molécules assez élaborées. Cette stratégie constitue actuellement une des rares méthodes de  $\alpha$ -trifluorométhylthiolation

de dérivés carbonylés simples. Néanmoins, cette méthode présente une limitation sur les céto-esters. En effet, si cette réaction fonctionne bien sur les céto-esters secondaires et les tertiaires cycliques, de moins bons résultats sont obtenus avec des céto-esters tertiaires acycliques.

### 2.2.2.1.2 Catalyse basique

Étant donné que TsNMeLi est capable de déprotoner des protons très acides, des conditions catalysées par une base forte (LDA) ont été testées avec des céto-esters et des bases de Schiff de la glycine (Schéma 87).

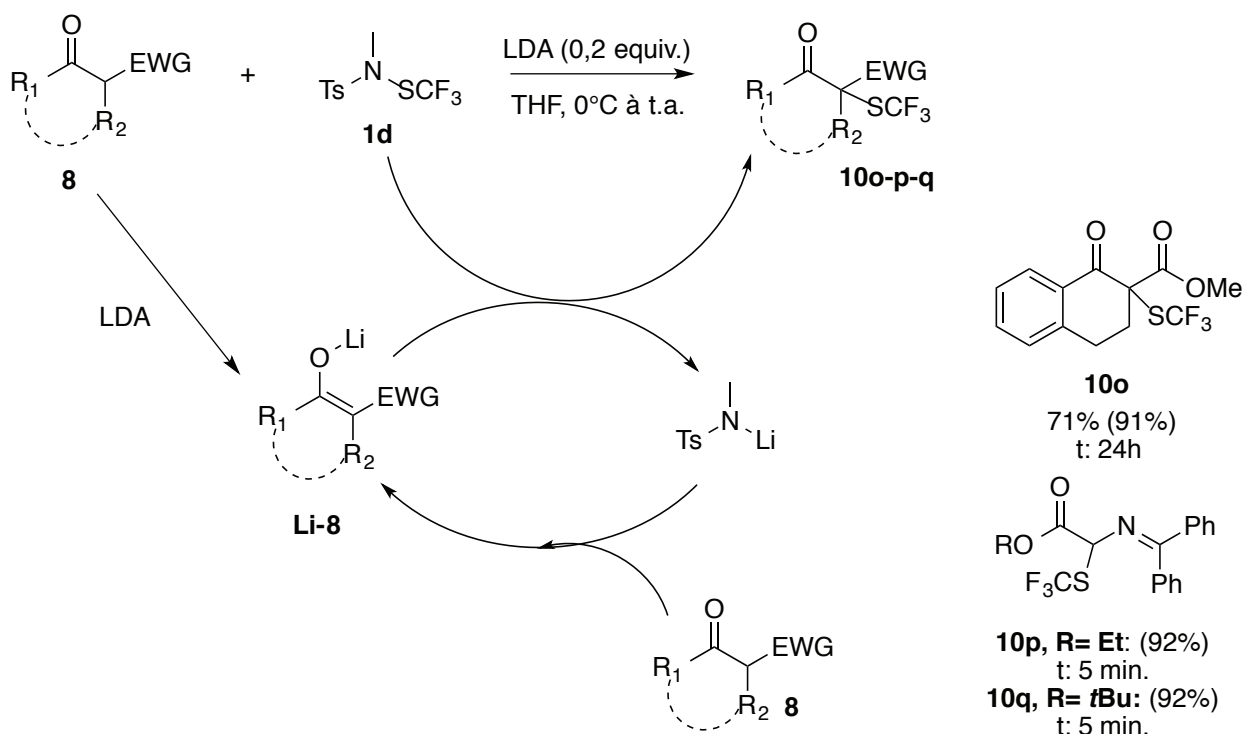
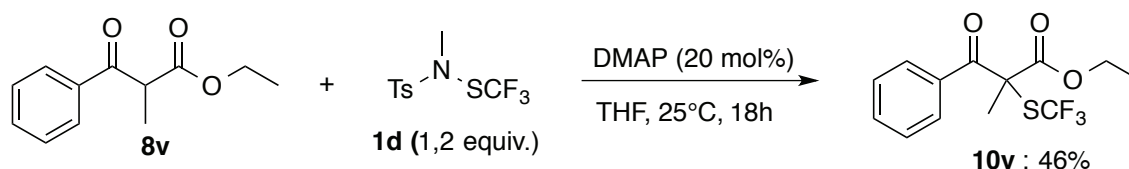


Schéma 87. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne)

Cette réaction a donné de très bons résultats avec les composés **10p-q** avec un temps de réaction très court de 5 minutes. Le céto-ester tertiaire cyclique **10o** conduit également à de très bons rendements, mais avec 24h de réaction. Par contre, les bases de Schiff tertiaires (**8e'**) et les céto-esters tertiaires acycliques (**8v**) ne fonctionnent toujours pas dans ces conditions.

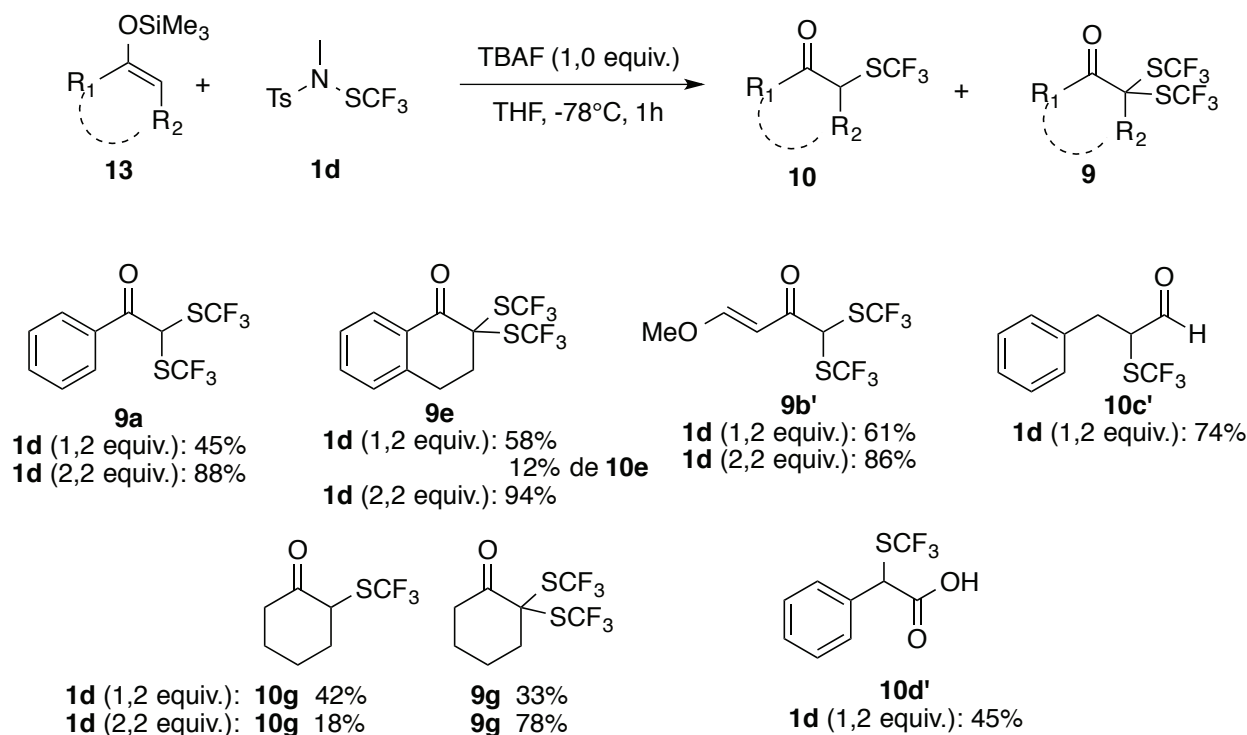
Les groupes de Shen, Rueping et Grade ont largement étudié les céto-esters tertiaires en trifluorométhylthiolation chirale à l'aide de base azotée. Par conséquent, afin de valider l'efficacité du réactif **1d**, le composé **8v** a été engagé en présence d'une base azotée (DMAP) dans le THF à température ambiante pendant 18 heures. Cette réaction a permis d'observer par RMN du fluor la formation de 46% du produit désiré **10v**.

Schéma 88. Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.

Cet exemple est prometteur pour la suite afin de valoriser le réactif **1d**, qui s'avère aussi compétitif que les autres réactifs de trifluorométhylthiolation présents dans la littérature. Il serait même envisageable d'utiliser des bases azotées chirales.

### 2.2.2.1.3 Ethers d'énols silylés

Avec les conditions précédentes, les méthyl-cétones conduisent systématiquement aux produits bis-trifluorométhanesulfénylés. De plus, dans le cas des aldéhydes, les énoles de lithium s'avèrent trop instables pour pouvoir réagir avec **1d**, avant leur dégradation. Fort de ces constatations, nous nous sommes intéressés à une forme stabilisée des énoles, les éthers d'énols silylés, afin d'essayer de mieux contrôler ces réactions.

Schéma 89. Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne

Avec les éthers d'énols silylés de cétones, non seulement les produits bis-trifluorométhylthiolés **9**, sont toujours formés, mais leur formation majoritaire est même observée avec des composés qui donnaient plutôt le produit mono- $\text{SCF}_3$  dans les conditions précédentes (**9e**, **9g**). Ces résultats de bis-fonctionnalisation pourraient s'expliquer par la libération, pendant la réaction, d'un sulfonamide de tétrabutylammonium ( $\text{NBu}_4^+, \text{TsNMe}^-$ ), qui devrait être plus basique que  $\text{TsNMeLi}$ , généré au cours des

réactions précédentes, et qui devraient, par conséquent, plus favoriser la seconde déprotonation des produits issus de la mono-addition **10**.

Un éther d'énol silylé d'acide carboxylique a également été testé dans ces conditions. Un produit à 45% de rendement dosé par RMN fluor, correspondant probablement à **10d'** a été observé. Malheureusement, à cause des conditions de purification difficiles, celui-ci n'a pas pu être isolé pour pouvoir confirmer sans ambiguïté sa structure.

Le diène de Danishefsky peut également réagir dans ces conditions, pour fournir le produit bis-SCF<sub>3</sub> **9b'**. Enfin, l'éther d'énol silylé d'un aldéhyde a pu être trifluorométhylthiolé avec succès (**10c'**), alors que la réaction avait échoué avec l'énolate de lithium.

#### 2.2.2.1.4 Hydrazones

Afin d'essayer de contourner cette réaction de bis-trifluorométhylthiolation, le passage par une hydrazone **11a** a été envisagé, bien que cela soit une voie d'accès moins directe au produit escompté. En effet, les hydrazones sont connues pour favoriser les réactions de mono-alkylation.<sup>[158]</sup> Malheureusement, dans les mêmes conditions basiques que précédemment, un mélange de mono- et bis-trifluorométhylthiolation a été observé avec un rendement global relativement faible.

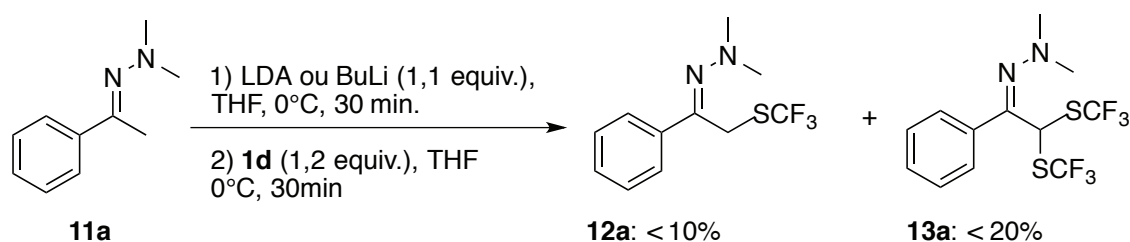


Schéma 90. Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

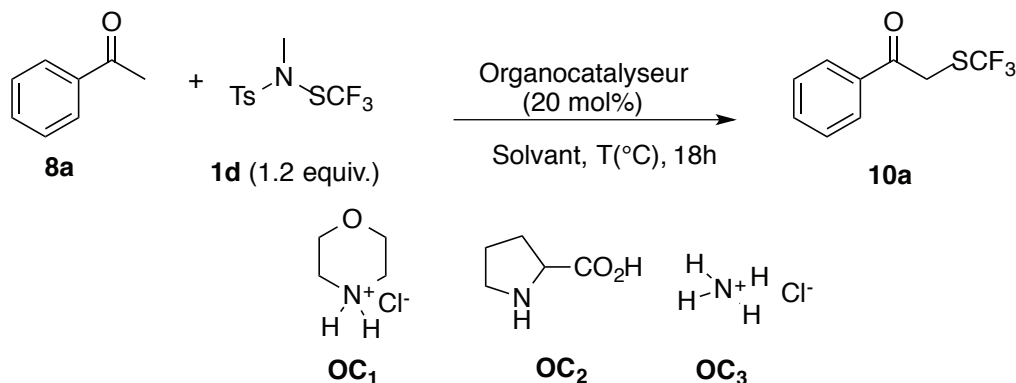
En conclusion, nous avons décrit une méthode générale pour obtenir une grande variété de composés carbonylés  $\alpha$ -trifluorométhylthiolés en utilisant la seconde génération de trifluorométhanesulfénamide (**1d**).<sup>[159]</sup> Cette méthode permet la synthèse de « building-blocks » intéressants pour d'autres synthèses, et peut également être appliquée à des substrats plus élaborés. Bien que dans certains cas, les composés bis-SCF<sub>3</sub> aient été formés, ces composés relativement inconnus peuvent aussi présenter un intérêt pour d'autres applications.

#### 2.2.2.2 Trifluorométhylthiolation en milieu acide

Même si les composés bis-trifluorométhanesulfényles précédemment obtenus peuvent présenter un certain intérêt, pouvoir obtenir les produits mono-SCF<sub>3</sub> demeurerait pertinent. Par analogie avec l' $\alpha$ -halogénéation des cétones, sélective pour la mono-halogénéation en conditions acides, des réactions de mono-trifluorométhylthiolations acido-catalysées ont donc été envisagées. Comme il a été précédemment démontré que les trifluorométhanesulfénamides pouvaient être activés par des acides de Brønsted ou de

Lewis.<sup>[118-119]</sup> Les composés **1a**, **1b** et **1d** ont été mis en présence de l'acétophénone avec différents activateurs acides (Acides de Brønsted : APTS, AcOH – Acides de Lewis :  $\text{TiCl}_4$ , TMSOTf,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3$ ), dans différents solvants tels que le dichlorométhane, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le toluène et à différentes températures (25°C à 100°C). Cependant, aucune réaction n'a alors été observée.

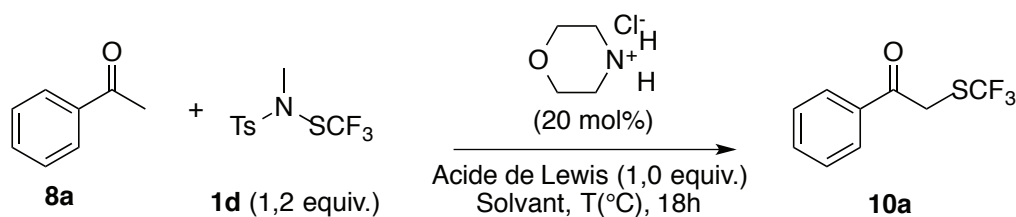
Afin de faciliter cette réaction, une formation d'énamines intermédiaires a été envisagée en utilisant le concept d'organocatalyse.



Entrée	OC (20mol%)	Solvant	T (°C)	10a <sup>[a]</sup>
1	OC <sub>1</sub>	DCM	50°C	0%
2	OC <sub>1</sub>	ACN	85°C	8%
3	OC <sub>2</sub>	ACN	85°C	0%
4	OC <sub>3</sub>	ACN	85°C	0%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.  
Tableau 3

Seul le chlorhydrate de morpholine (**OC<sub>1</sub>**) dans l'acétonitrile (entrée 2) a permis d'obtenir des traces de produit escompté. Ceci pourrait venir du fait que, sans activation, **1d** n'est pas suffisamment électrophile et que l'acidité de **OC<sub>2</sub>** et **OC<sub>3</sub>** n'est pas suffisante pour jouer ce rôle d'activant. Différents acides de Lewis ont donc été ajoutés au milieu réactionnel.

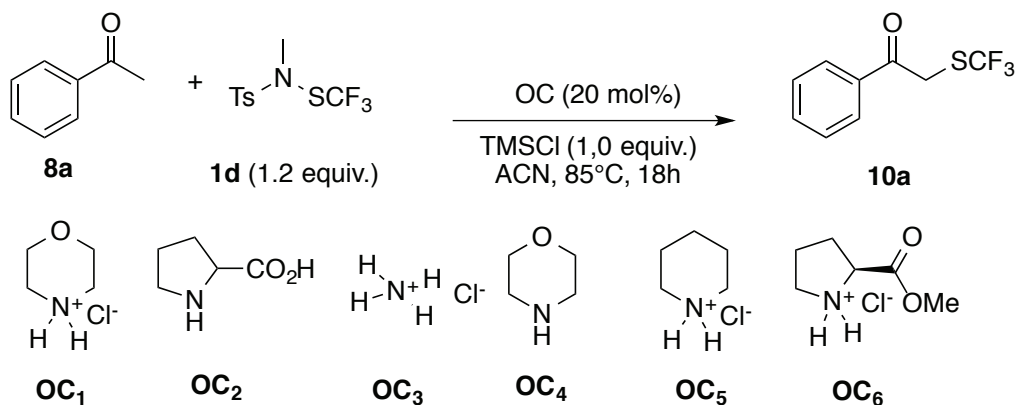


Entrée	Acide de Lewis	Solvant	T (°C)	10a <sup>[a]</sup>
1	TMSCl	ACN	85°C	76%
2	TMSCl	DCM	50°C	0%
3	TMSCl	Toluène	110°C	10%
4	$\text{TiCl}_4$	ACN	85°C	0%
5	$\text{TiCl}_4$	DCM	50°C	0%
6	$\text{TiCl}_4$	Toluène	110°C	0%
7	TMSOTf	ACN	85°C	4%
8	TMSOTf	DCM	50°C	0%
9	TMSOTf	Toluène	110°C	0%
10	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	ACN	85°C	0%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.  
Tableau 4

Il s'est avéré que seul TMSCl dans l'acétonitrile permettait d'obtenir **10a** avec un bon rendement de 76% (Entrée 1). Les autres acides de Lewis se sont révélés totalement inactifs pour cette réaction. De plus, il semble que l'acétonitrile soit un solvant de choix (Entrée 1-3).

D'autres organocatalyseurs ont été également testés dans ces conditions.

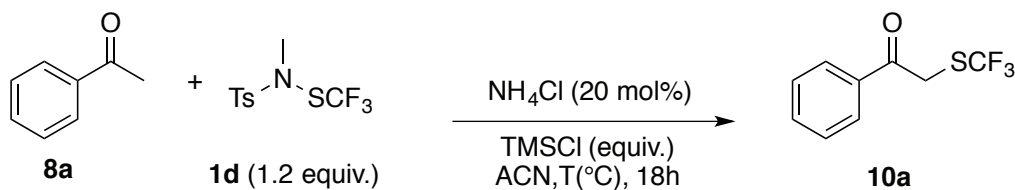


Entrée	OC (20mol%)	<b>10a</b> <sup>[a]</sup>
1	<b>OC</b> <sub>1</sub>	76%
2	<b>OC</b> <sub>2</sub>	70%
3	<b>OC</b> <sub>3</sub>	80%
4	<b>OC</b> <sub>4</sub>	30%
5	<b>OC</b> <sub>5</sub>	40%
6	<b>OC</b> <sub>6</sub>	75%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 5

La morpholine, non protonée conduit à un faible rendement (Entrée 4). A part avec le chlorhydrate de pipéridine (Entrée 5), tous les ammoniums envisagés conduisent à des rendements similaires. Il est intéressant de noter que le simple chlorure d'ammonium donne le meilleur résultat (Entrée 3). Ce système TMSCl / NH<sub>4</sub>Cl a été étudié plus précisément.



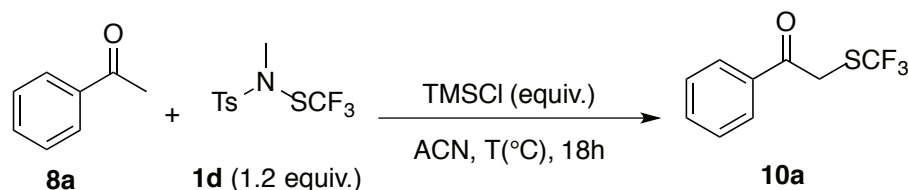
Entrée	TMSCl (equiv.)	T (°C)	<b>10a</b> <sup>[a]</sup>
1	1,0	85°C	80%
2	1,0	50°C	34%
3	1,0	25°C	8%
4	0,5	85°C	80%
5	0,3	85°C	80%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 6

Si la température de réaction est diminuée (Entrées 2 et 3), les rendements diminuent également. Par contre, si la quantité de TMSCl est ramenée à une quantité catalytique (50 ou 30 mol%) (Entrées 4 et 5), les rendements en **10a** restent les mêmes.

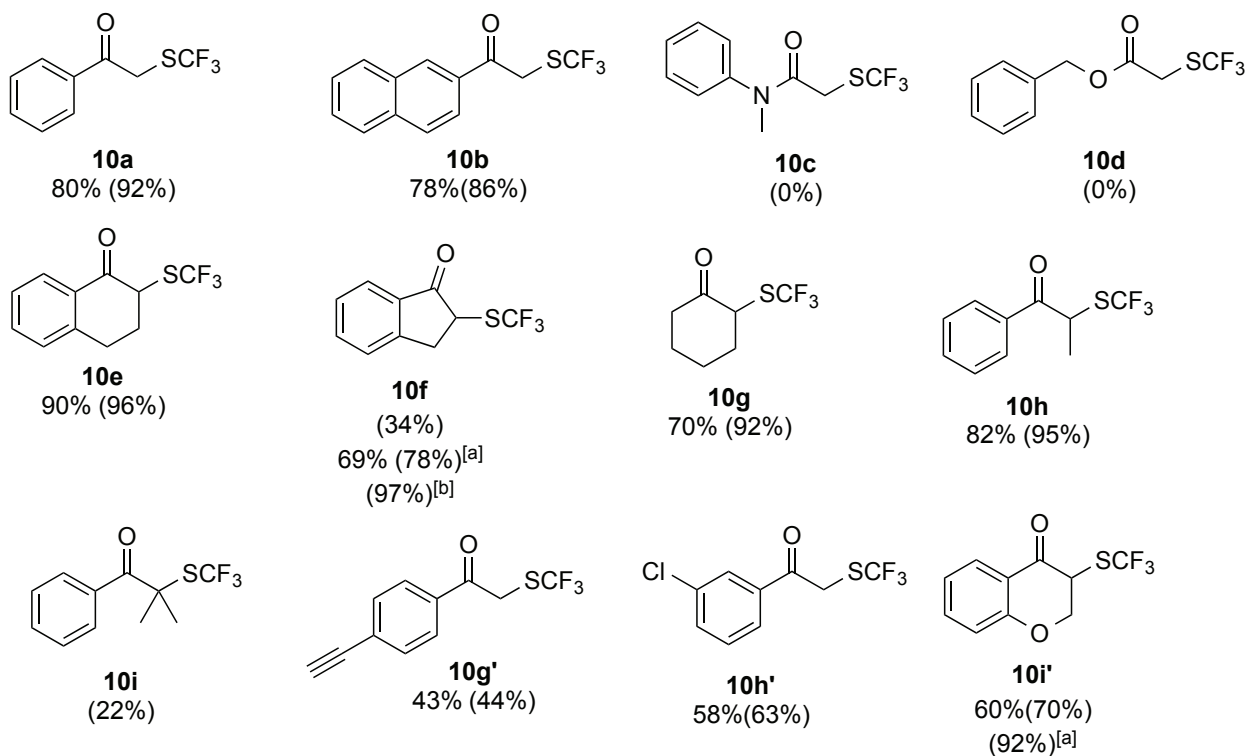
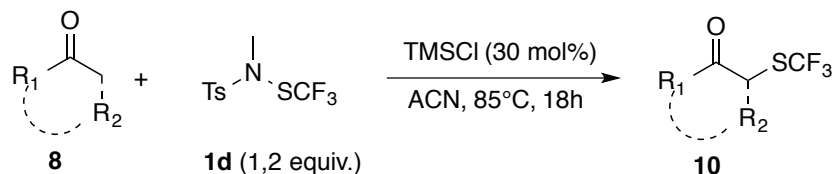
Faisant l'hypothèse que TMSCl était non seulement capable d'activer **1d** mais qu'il devrait également favoriser l'énolisation de la cétone, des essais sans chlorure d'ammonium ont été réalisés.



Entrée	TMSCl (equiv.)	T (°C)	10a <sup>[a]</sup>
1	1,0	85°C	91%
2	0,5	85°C	90%
3	0,3	85°C	92%
4	0,3	25°C	2%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.  
Tableau 7

Avec un équivalent de TMSCl, sans NH<sub>4</sub>Cl, la réaction fonctionne parfaitement (Entrée 1). De plus, les rendements ne sont pas affectés si la quantité de TMSCl est réduite à 50 ou 30 mol% (Entrées 2-3). Par contre, le chauffage demeure nécessaire puisqu'à 25°C le rendement chute à 2% (Entrée 4). Diverses cétones ont ainsi été testées en présence de 30% de TMSCl.



Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

[a] 50% ClSiMe<sub>3</sub>. [b] 1.0 equiv of ClSiMe<sub>3</sub>. [c] 30% ClSiMe<sub>3</sub> + 30% NH<sub>4</sub>Cl.

Schéma 91

De manière générale, de bons rendements ont été obtenus avec un large panel de cétones primaires ou secondaires. Contrairement aux conditions basiques décrites précédemment, seuls les produits mono-trifluorométhanefuanylés **10** ont été obtenus. Par contre, les produits **10c-d** ne réagissent pas. Ceci peut s'expliquer par le fait que les amides et esters sont plus difficiles à énoiser en conditions acides et que TMSI n'est pas capable de catalyser cette énoisation. Ces conditions acides sont compatibles avec les composés sensibles aux bases (**10g'**). Quand la formation de l'énol semble plus difficile (**10f** et **10l'**), une quantité accrue de  $\text{ClSiMe}_3$  (50% ou 100%) favorise la réaction. Néanmoins, certains composés n'ont pas donné de bons résultats.

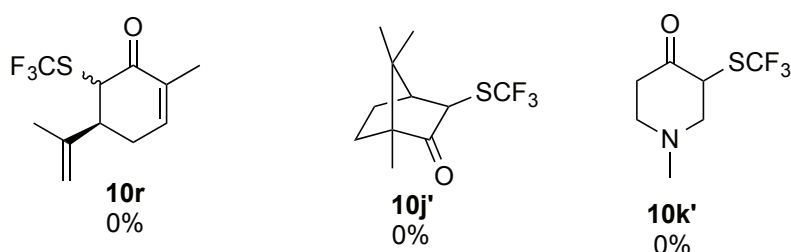
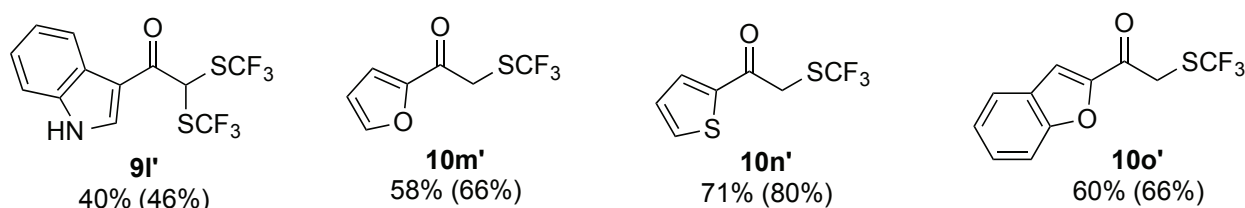


Figure 6

Le camphre (**8j'**) n'a jamais pu être trifluorométhylthiolé car l'énoisation acido-catalysée de ce dernier est très difficile. Contrairement à la méthode en milieu basique où la carvone (**8r**) pouvait être trifluorométhylthiolée avec un bon rendement, la réaction en milieu acide conduit à un mélange complexe de produits non identifiés. Ceci peut s'expliquer par le fait que **1d** réagisse également avec les doubles liaisons de la carvone. En ce qui concerne le produit **10k'**, l'interaction entre le doublet de l'azote et TMSI, peut expliquer cette absence de résultat, par « désactivation » du TMSI.

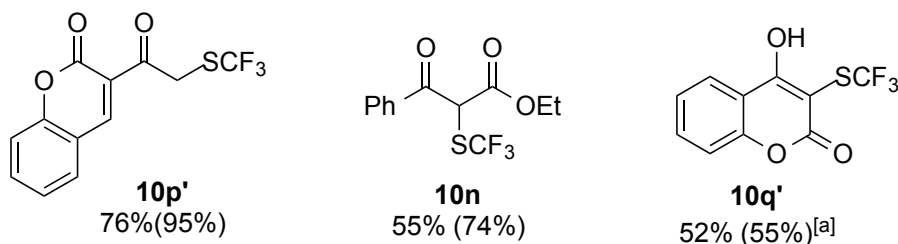
Des acétyl-hétérocycles aromatiques ont également pu être engagés dans cette réaction de trifluorométhylthiolation catalysée au TMSI et les produits mono-trifluorométhanefuanylés ont été obtenus avec de bon rendement.

Figure 7. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne).

Cependant avec le 3-acétylindole **8l'**, le produit de bis-trifluorométhylthiolation **9l'** a été observé. Cela peut s'expliquer par la forte conjugaison de la forme énole, due à l'effet *push-pull* de l'azote de l'indole, qui favorise la double addition du groupement fluoré.



Des  $\alpha$ -céto-esters ont également été trifluorométhylthiolés avec succès dans ces conditions avec de bons rendements. Dans le cas de la 4-hydroxycoumarine (**10q'**), seul des faibles rendements ont été observés, quelle que soit la quantité de  $\text{ClSiMe}_3$ .

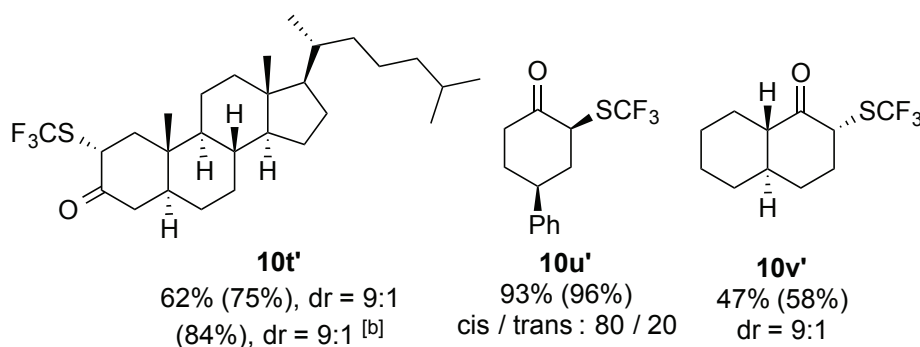


<sup>[a]</sup> 30%  $\text{ClSiMe}_3$  + 30%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

Figure 8. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne).

Dans l'hypothèse où  $\text{ClSiMe}_3$  réagirait avec la fonction hydroxyle, défavorisant ainsi l'activation, une source de protons ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) a été ajoutée pour empêcher cette interaction  $\text{HO-SiMe}_3\text{Cl}$ . De cette manière, un bon rendement de trifluorométhylthiolation a pu être obtenu **10q'**.

Avec des cétones chirales, de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités ont été observées (**10t'**, **10u'** et **10v'**).



<sup>[a]</sup> 50%  $\text{ClSiMe}_3$

Figure 9. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne).

Dans le cas des cétones bis-énolisables dissymétriques, la formation des deux régioisomères a été observée (**10r'** et **10s'**), cependant, le produit majoritaire correspond à la formation de l'énol thermodynamiquement le plus stable.

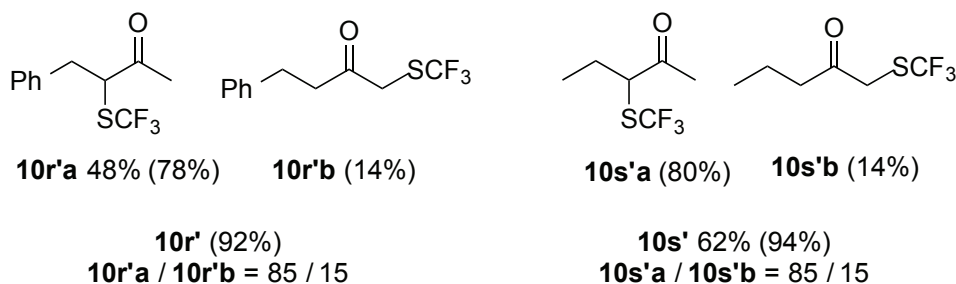


Figure 10. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne).

Dans le cas de la (-)-Menthone (**8t'**), un mélange de 6 produits a été observé par RMN du fluor avec un rendement dosé total de 72%.

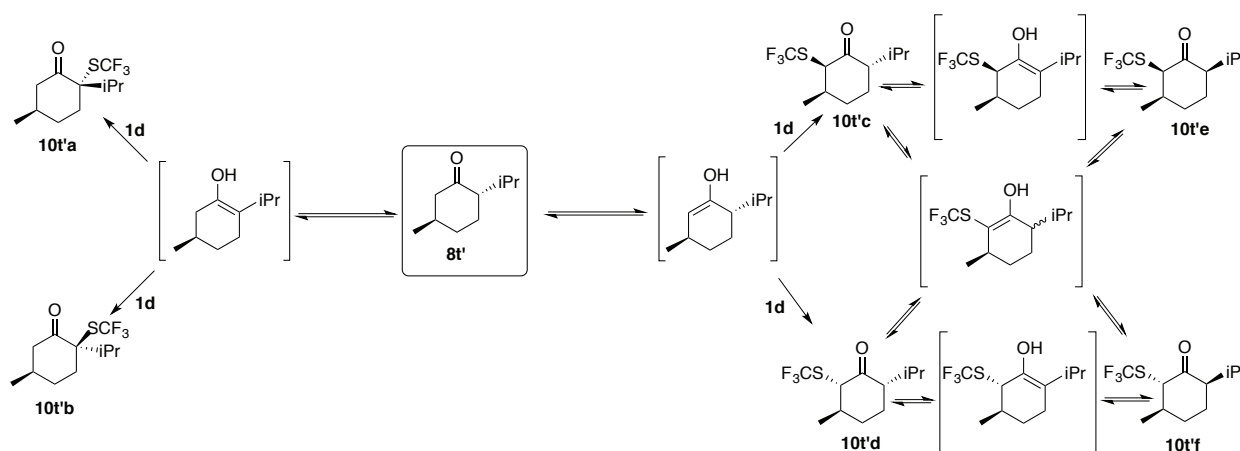
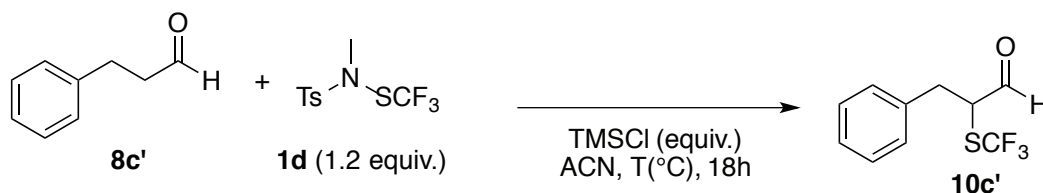


Schéma 92

Ils pourraient correspondre aux 6 diastéréoisomères (28%/25%/17%/10%/9%/11%) possibles via les différentes énolisations de la molécules **10t'**. Ces 6 produits n'ont pas été séparés.

Inspiré par ces bons résultats sur les cétones, la même réaction a été appliquée aux aldéhydes.



Entrée	TMSCl (equiv.)	T (°C)	<b>10c'</b> <sup>[a]</sup>
1	0,3	85°C	42%
2	0,5	85°C	50%
3	0,5	50°C	70%
4	1,0	50°C	52%
5	0,3	50°C	68%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 8

La réaction s'avère être sensible à la température (Entrées 2 et 3). En effet, quand la réaction a lieu à 85°C, les rendements sont moins bons qu'à 50°C. Cela peut s'expliquer par la plus grande réactivité des énols d'aldéhydes qui peuvent également réagir sur eux-mêmes. Cette réaction d'auto-aldolisation peut alors entrer en compétition avec la réaction de trifluorométhylthiolation. Pour les mêmes raisons, une stoechiométrie de TMSCl semble être moins favorable à la réaction (Entrée 4). Il est, par contre, possible de diminuer la quantité de TMSCl dans la réaction de 0,5 équivalent à 0,3 équivalent, sans affecter les rendements (Entrée 5). Ces conditions ont été mises en œuvres sur différents aldéhydes.

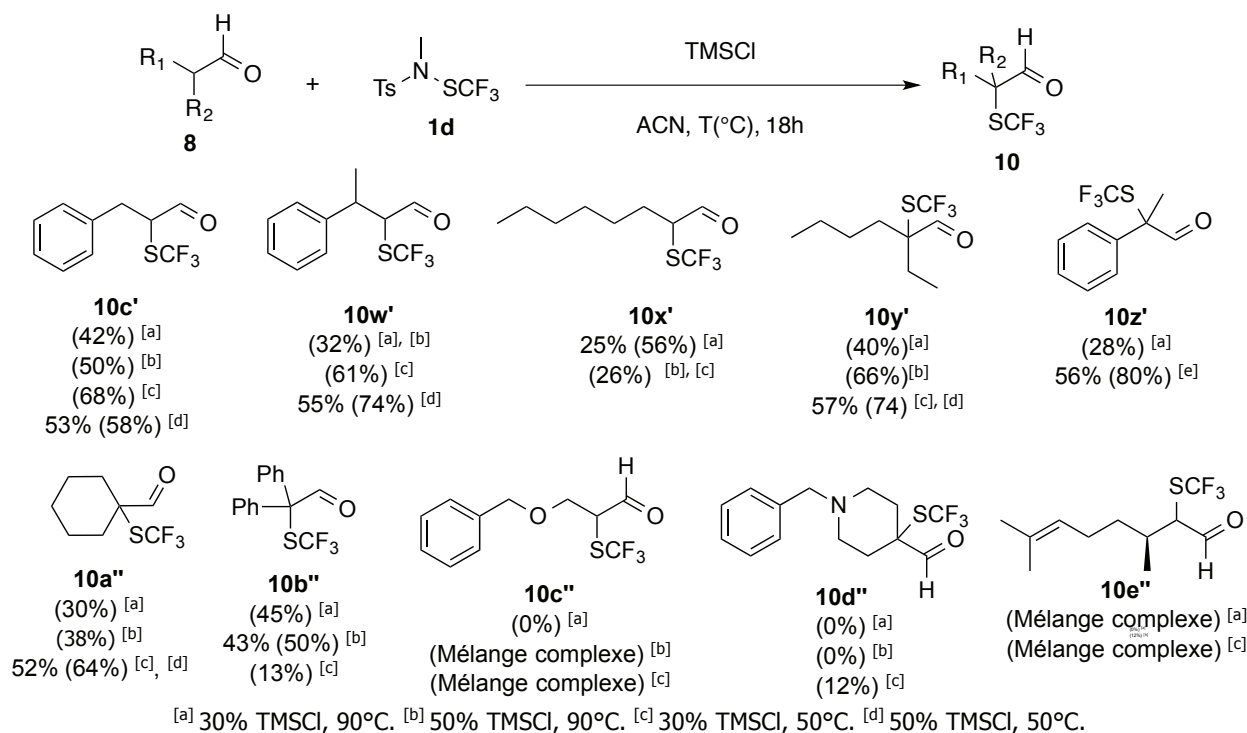


Schéma 93. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne).

Les conditions de réaction ont dues légèrement être adaptées en fonction des aldéhydes pour obtenir des rendements optimaux. En particulier la quantité de TMSCl ainsi que la température (50°C ou 90°C) ont été ajustées en fonction de la réactivité de l'aldéhyde. Quelques aldéhydes n'ont pas pu être trifluorométhylthiolés dans ces conditions (**10c''**, **10d''** et **10e''**). Avec les aldéhydes **10c''** et **10e''** un mélange complexe de produits fluorés a été détecté par RMN du fluor. Dans le cas de **10e''**, la présence de la double liaison peut contribuer à des réactions parasites, expliquant le mélange complexe observé. En ce qui concerne **10d''**, le doublet de l'azote peut interagir avec le TMSCl et inhiber la réaction.

Afin de conclure sur cette partie de trifluorométhylthiolation de composés carbonylés, nous pouvons dire que les deux méthodes (acide et basique) sont complémentaires. En effet, il est possible de synthétiser avec de bons rendements des cétones, amides, esters ou aldéhydes  $\alpha$ -trifluorométhylthiolés. Selon la méthode utilisée, nous pouvons également choisir de mono-ou bis-fonctionnalisés certains substrats. Enfin, ces méthodes démontrent bien que **1d** est un réactif efficace de trifluorométhylthiolation.

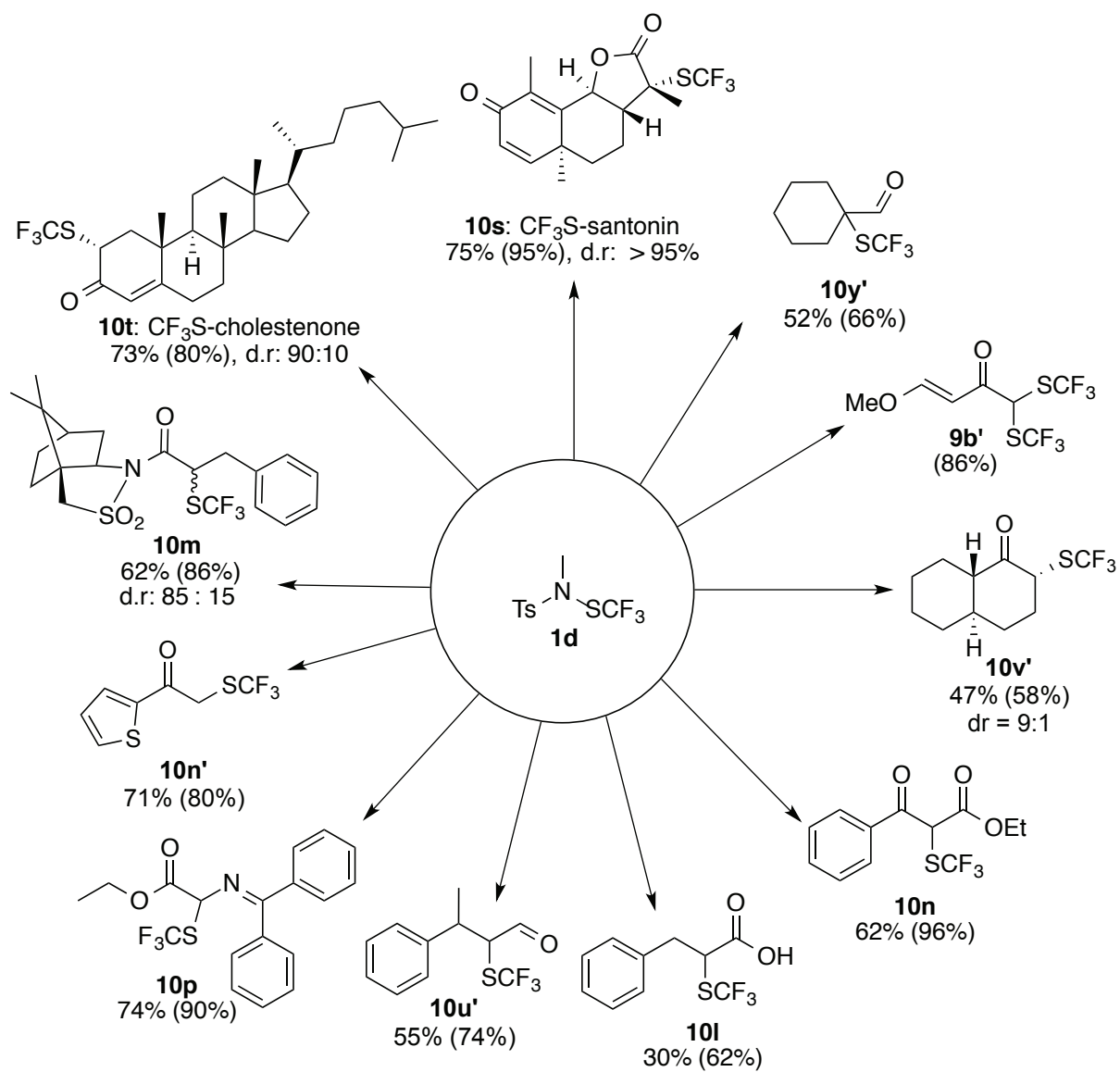


Schéma 94

## 2.3 Substitution électrophile aromatique

### 2.3.1 Rappels bibliographiques

Un grand nombre de méthodes ont été décrites dans la littérature pour synthétiser des composés aromatiques portant le groupement « SCF<sub>3</sub> ».<sup>[41]</sup> La méthode la plus directe demeure cependant la substitution électrophile aromatique.

Si on exclut la chimie de CF<sub>3</sub>SCl, en raison de la forte toxicité de ce composé gazeux, le trifluorométhanesulfénamide de première génération **1a** a été le premier réactif capable d'effectuer des réactions de type « Friedel-Crafts ».<sup>[119]</sup> Cependant, ces réactions étaient limitées à des composés aromatiques riches en électrons, tels que les indoles. Suite à ces travaux préliminaires, ce réactif **1a** a été utilisé par Gosak *et coll.* sur une large série de phénols.<sup>[122]</sup>

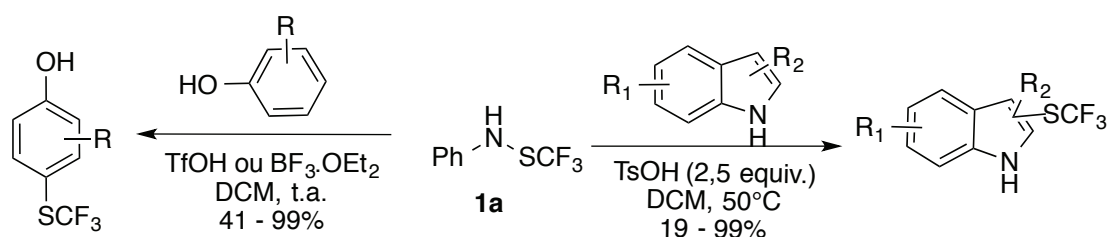


Schéma 95

Plus récemment, le réactif **3** « trifluorométhanesulfonyl hypervalent Iodonium Ylide » a également été employé avec succès pour la trifluorométhylthiolation d'indoles et de pyrroles.<sup>[148-149]</sup>

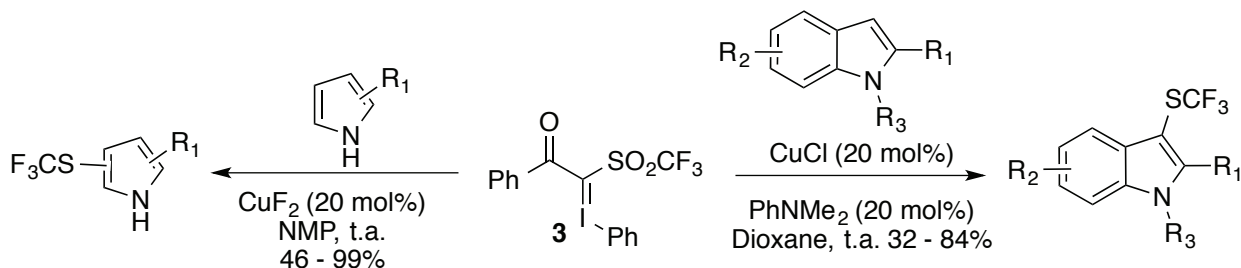


Schéma 96

Shen *et coll.* ont également publié dernièrement, la trifluorométhylthiolation d'indoles dans des conditions douces avec leur réactif trifluorométhanesulfénate **2d**.<sup>[140]</sup>

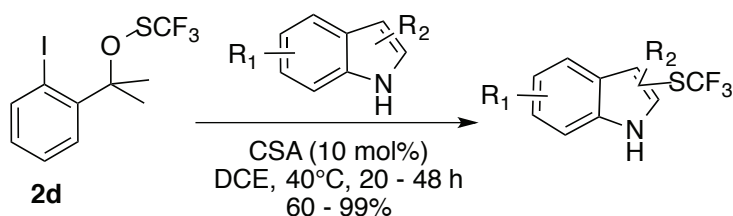


Schéma 97

Dans tous les cas, seules des réactions avec des composés riches en électrons avaient été décrites. Très récemment, la *N*-trifluorométhylthiosaccharine **2c** a permis d'étendre le champ d'application à des composés aromatiques moins riches électroniquement.<sup>[135]</sup>

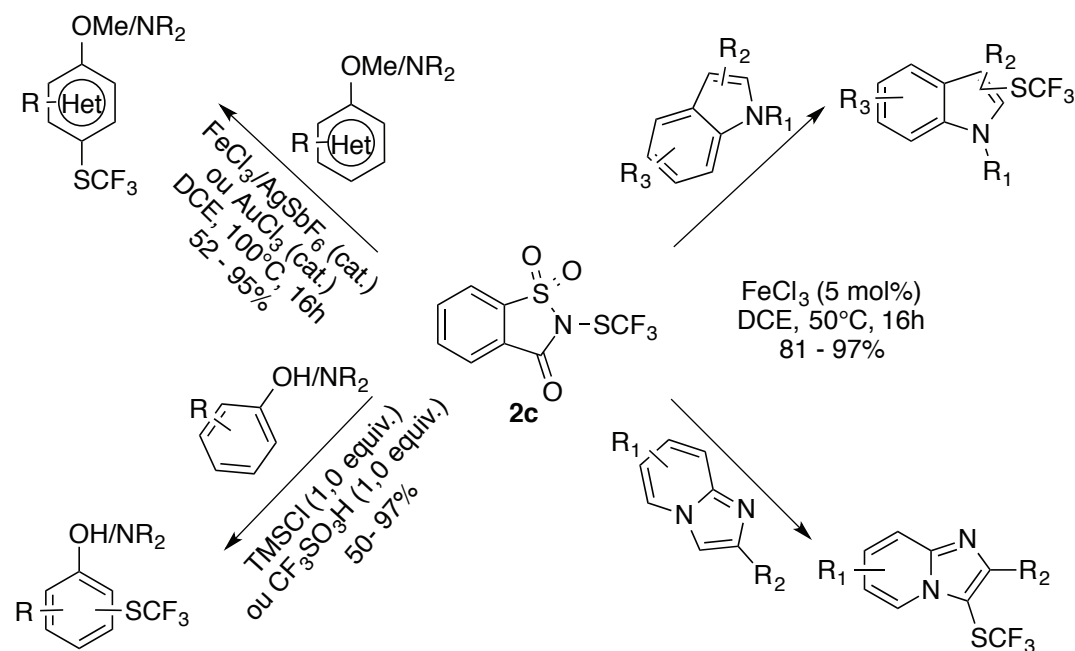
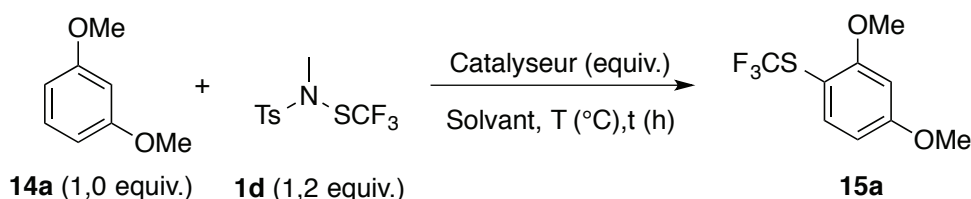


Schéma 98

La seconde génération de trifluorométhanesulfénamide **1d** s'étant avérée plus réactive que la première génération (**1a** et **1b**), son efficacité dans des réactions de type Friedel-Crafts a été étudiée.

### 2.3.2 Résultats et discussions

Pour déterminer les conditions optimales de réaction, le *m*-diméthoxybenzène **14a** a d'abord été choisi comme substrat modèle.



Entrée	Catalyseur (equiv.)	Solvant	T	t	15a <sup>[a]</sup>
1	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (2,5)	DCM	20°C	18 h	0%
2	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (2,5)	DCM	50°C	18 h	16%
3	TsOH (1,0)	DCM	50°C	18 h	0%
4	TfOH (1,0)	DCM	20°C	18 h	92%
5	TfOH (1,0)	DCM	50°C	18 h	88%
6	TfOH (1,0)	DCE	80°C	18 h	88%
7	TfOH (0,2)	DCM	20°C	18 h	25%
8	TfOH (0,2)	DCM	50°C	18 h	40%
9	TfOH (0,2)	DCE	80°C	18 h	90%
10	TfOH (0,2)	DCE	80°C	5 min.	22%
11	TfOH (0,2)	DCE	80°C	1 h	40%
12	TfOH (0,2)	DCE	80°C	6 h	68%
13	TfOH (0,2)	DCE	80°C	36 h	90%
14	TMSCl (1,0)	ACN	80°C	18 h	90%
15	TMSCl (0,2)	ACN	80°C	18 h	86%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 9

Contrairement à ce qui avait été observé avec **1a** et **1b**,<sup>[118-119]</sup> BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O ou TsOH se sont avérés peu efficaces pour cette réaction (Entrées 1, 2 et 3). Un acide de Brönsted plus fort, tel que l'acide triflique, a par contre permis de favoriser cette réaction (Entrées 4-6). Avec un équivalent de TfOH, aucun effet de la température sur le rendement n'a été observé (Entrées 4, 5 et 6). Compte tenu du mécanisme de la S<sub>E</sub>AR, où un proton est libéré, la réaction devrait fonctionner avec une quantité catalytique d'acide. En effet, seulement 0,2 équivalents de TfOH semblent être suffisants. Néanmoins, dans ce cas, le chauffage à 80°C est nécessaire pour favoriser la cinétique (Entrées 7, 8 et 9). Un effet de solvant a été observé pour la catalyse avec TMSCl car de bons résultats ont été obtenus dans l'acétonitrile alors que la réaction ne fonctionne pas dans le dichloroéthane. En terme de cinétique, le temps de réaction optimal a été établi à environ 18 heures (Entrées 9-13).

Avec ces conditions optimales (Entrée 9), divers composés aromatiques ont été engagés dans cette réaction.

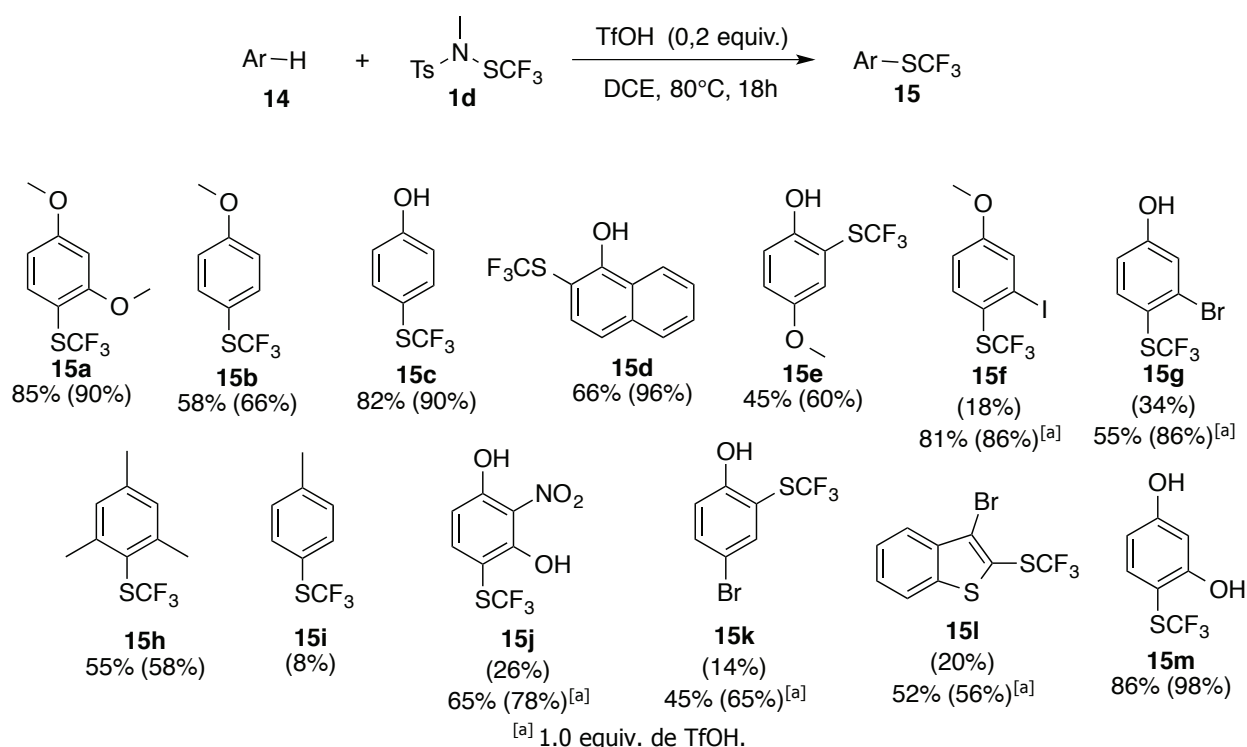


Schéma 99. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne).

La réaction a donné, en général, de bons rendements avec divers composés aromatiques. La trifluorométhylthiolation du toluène demeure insatisfaisante, ce dernier n'étant certainement pas assez riche en électrons. Au contraire, le mésitylène a été trifluorométhanésulfénylé avec un rendement satisfaisant. Lorsque le trifluorométhylthiolation est plus délicate, l'utilisation d'un équivalent de TfOH donne de meilleurs rendements, y compris avec des composés nitro (**15j**).

Dans le cas de composés sensibles aux acides protiques, tels que les molécules azotées, la catalyse avec  $\text{TMSCl}$ , dans l'acétonitrile, a été utilisée. De bons rendements ont ainsi été obtenus. Encore une fois, l'utilisation d'un équivalent de  $\text{TMSCl}$  peut être nécessaire pour augmenter les rendements obtenus.

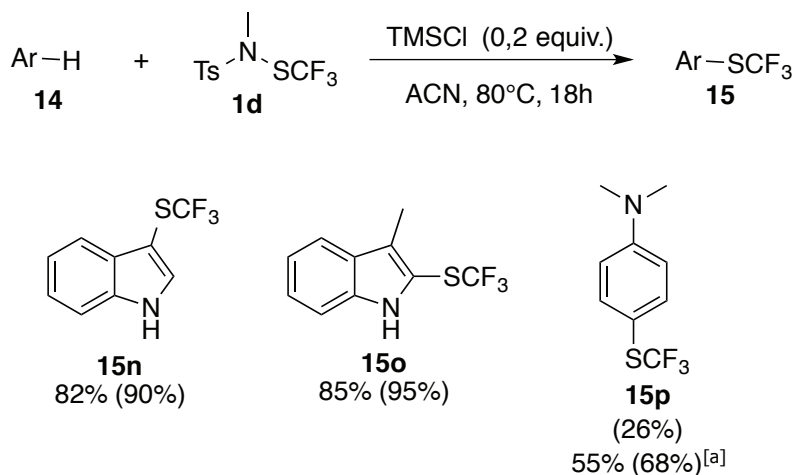


Schéma 100. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne).



Pour conclure, la deuxième génération de trifluorométhanesulfénamide **1d** confirme sa réactivité plus élevée, par rapport à son homologue de première génération **1b**. Avec ce nouveau réactif, les trifluorométhylthiolations électrophiles aromatiques peuvent être effectuées dans des conditions douces (quantité catalytique d'acide) avec divers composés aromatiques. Pour la première fois, des composés aromatiques portant des groupements alkyls ou nitros ont été trifluorométhylthiolés avec succès.<sup>[160]</sup>

## 2.4 Trifluorométhylthiolation sélective d'hétérocycles aromatiques

Il est important de noter, qu'avec la méthode précédente peu d'hétérocycles aromatiques ont été trifluorométhanesulfanylés en substitution électrophile aromatique, à l'exception des indoles et thiophènes. En effet, des hétérocycles aromatiques comme des pyridines ne peuvent pas subir de substitution électrophile aromatique, car ils sont trop pauvres en électrons. Pourtant les hétérocycles aromatiques représentent des structures à haute valeur ajoutée pour diverses applications, plus particulièrement en chimie médicinale ou en agrochimie.

### 2.4.1 Rappels bibliographiques

Il existe à ce jour peu de méthode pour introduire un groupement  $\text{SCF}_3$  directement sur des hétérocycles aromatiques. La plupart de ces méthodes sont basées sur le «remplacement» d'un groupe fonctionnel sur le réactif de départ, tels que les acides boroniques, <sup>[132]</sup> <sup>[90b]</sup> les halogènes (Br, I) <sup>[78]</sup> ou un groupe diazo.<sup>[33a]</sup> Seules quelques références utilisent une stratégie "de substitution directe de H".

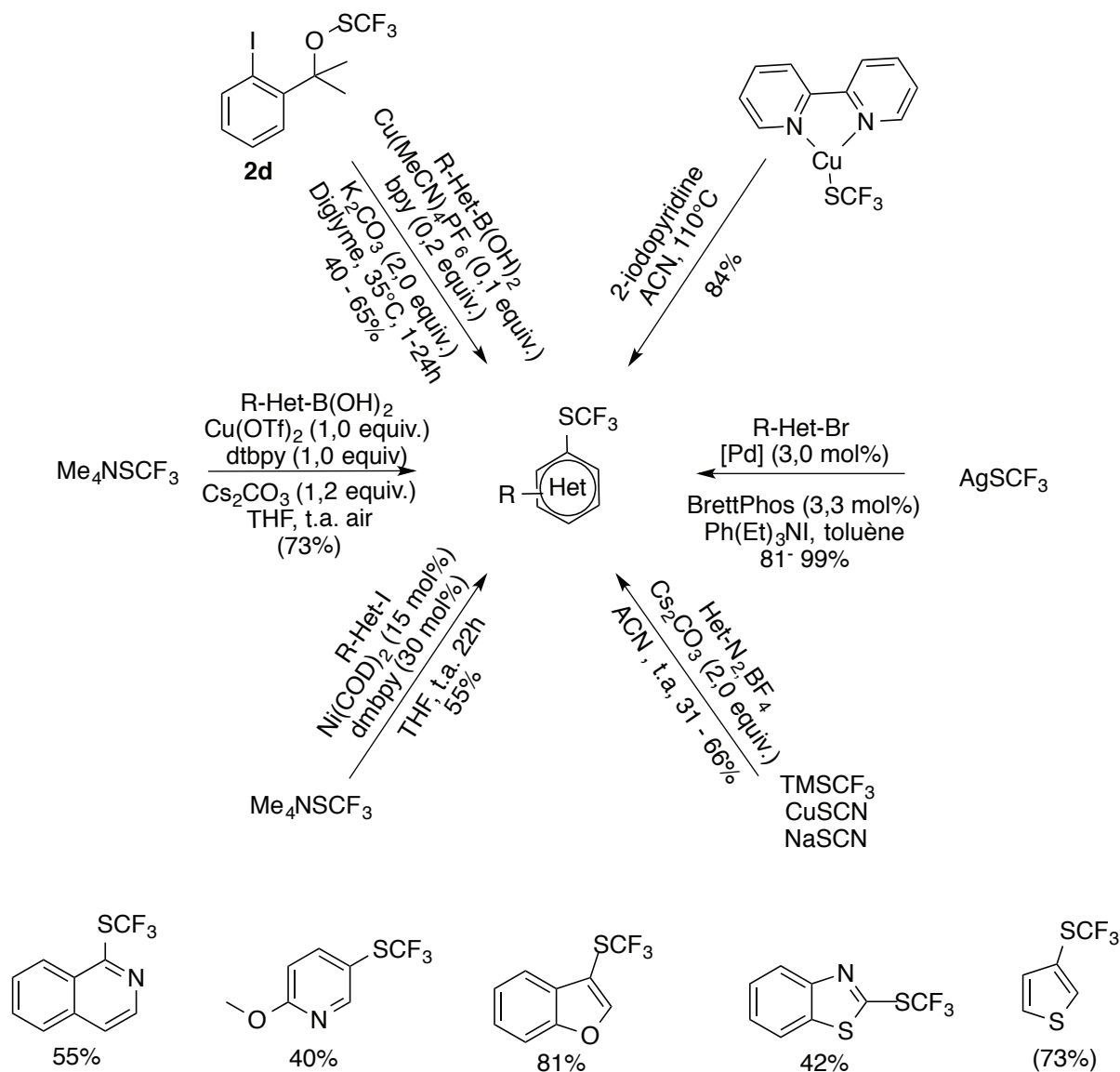


Schéma 101

Des substitutions électrophiles aromatiques classiques ont été décrites, mais seulement avec des dérivés d'indoles<sup>[119]</sup> et pyrroles.<sup>[149]</sup> Une méthode de « C-H activation » a également été décrite mais sur seulement deux exemples (benzo[*h*]quinolone et benzothiophène)<sup>[134]</sup> et exigent la présence d'un noyau pyridine en tant que groupe directeur. Deux autres "activation C-H" avec le thiophène et la pyridine ont été effectuées en utilisant un réactif toxique ( $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$ ), et seuls les composés bis-trifluorométhylthiolés ont alors été obtenus.<sup>[144]</sup>

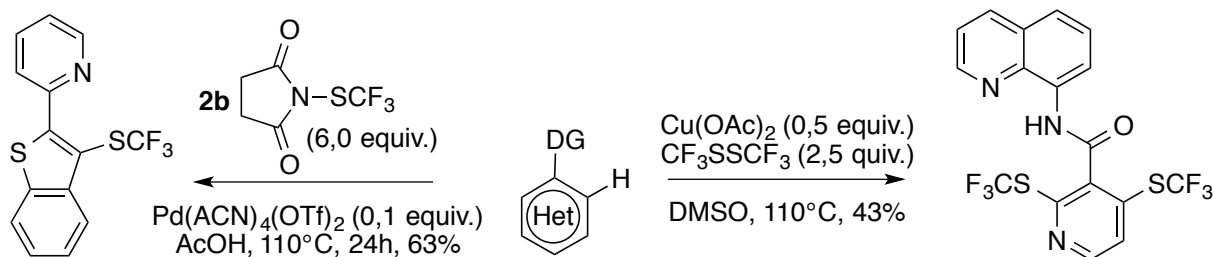
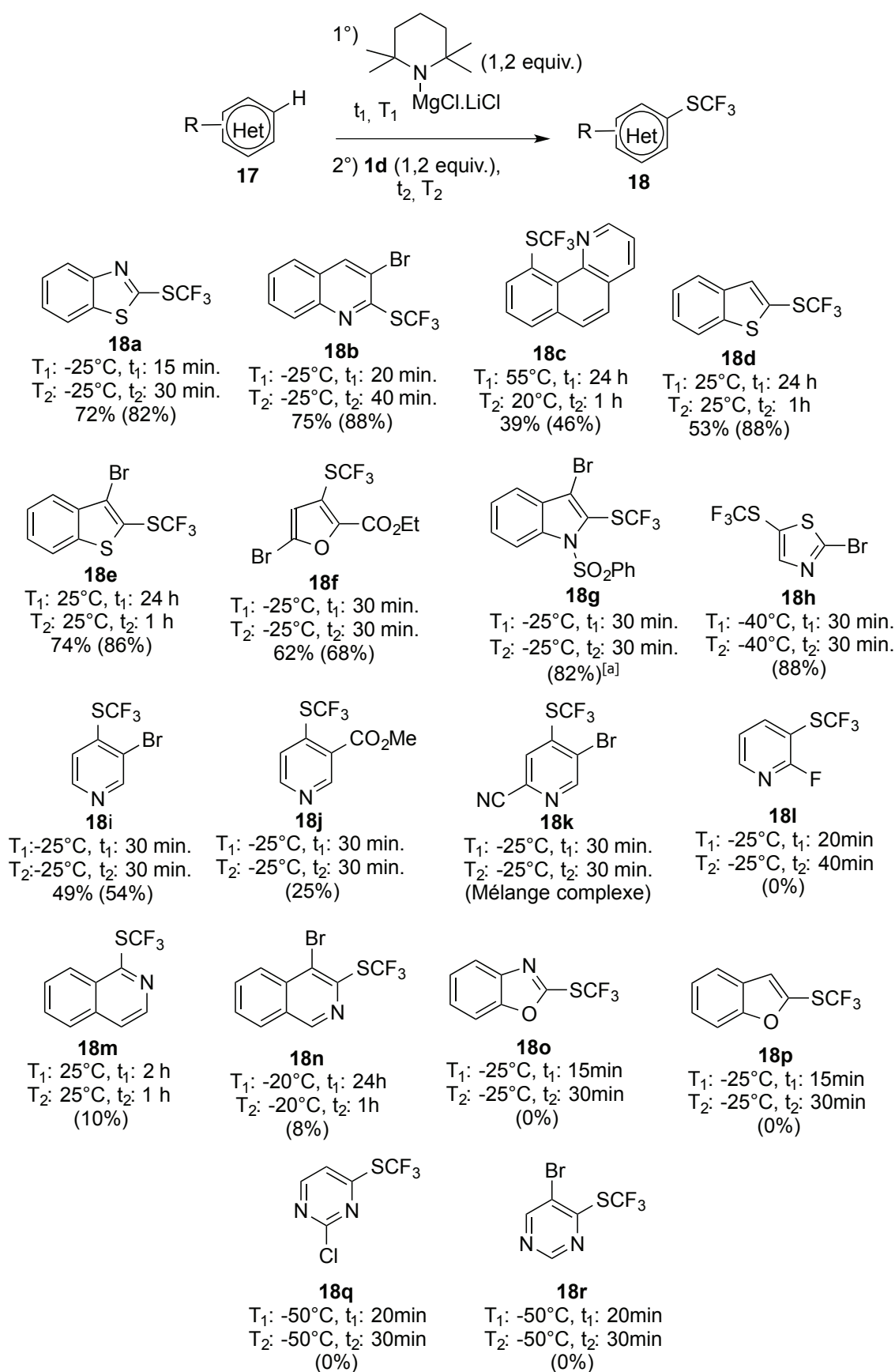


Schéma 102

## 2.4.2 Résultats et discussions

Encouragé par les bons résultats obtenus précédemment lors de la trifluorométhylthiolation d'espèces organométalliques,<sup>[128, 155]</sup> nous nous sommes intéressés à la déprotonation sélective d'hétérocycles aromatiques suivie de la trifluorométhylthiolation de l'anion ainsi généré.

En 2006, la base de Knochel-Hauser ( $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ) a été décrite pour la déprotonation sélective d'hétéroarènes.<sup>[161]</sup> Un tel système présente l'avantage d'utiliser une base très soluble dans les solvants étherés mais aussi d'éviter des réactions secondaires indésirables et il n'est pas nécessaire de travailler à de très basses températures.<sup>[161-162]</sup> Par conséquent, la trifluorométhylthiolation sélective d'hétéroarènes déprotonés par cette base a été envisagée. Divers hétérocycles ont été engagés dans la procédure de Knochel en deux étapes : 1) Déprotonation sélective avec les conditions précédemment décrites par Knochel.<sup>[161]</sup> 2) Trifluorométhylthiolation sélective de l'anion formé avec **1d**.



<sup>[a]</sup> Brut directement engagé dans la réaction de déprotection.

Schéma 103. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Cette séquence en deux étapes a donné des résultats satisfaisants avec divers hétéroarènes. Fait intéressant, cette méthode a permis la synthèse de CF<sub>3</sub>S-hétérocycles portant un atome de brome (**18b**, **18e**, **18f**, **18g**, **18h** et **18i**). Ces composés constituent des « building-blocks » pertinents pour la synthèse de molécules plus élaborées. Des hétérocycles aromatiques polyfonctionnels, comme **18f**, avec une fonction ester, ont pu également être obtenus avec un rendement satisfaisant.

Dans le cas de **18g**, l'étape de déprotection a été directement engagée sans purification préalable, pour fournir l'indole **19g**.

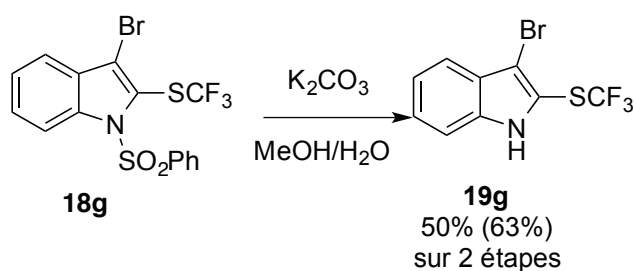


Schéma 104. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne).

Avec cette stratégie, en partant de la 3-bromopyridine **17i**, la pyridine **18i** a été obtenue en conservant le substituant brome. Cependant, en remplaçant la TMPMgCl.LiCl par le TurboGrignard (*i*PrMgCl.LiCl), une autre pyridine **19i'** peut alors être obtenue via une substitution formelle du brome, par le SCF<sub>3</sub>.

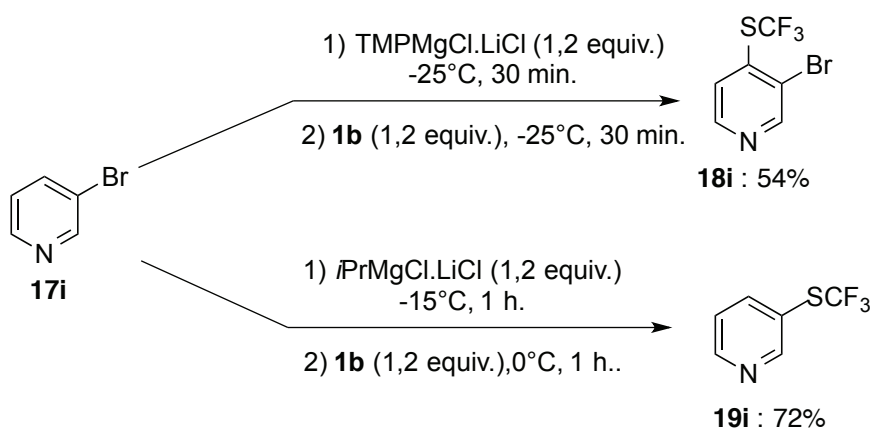
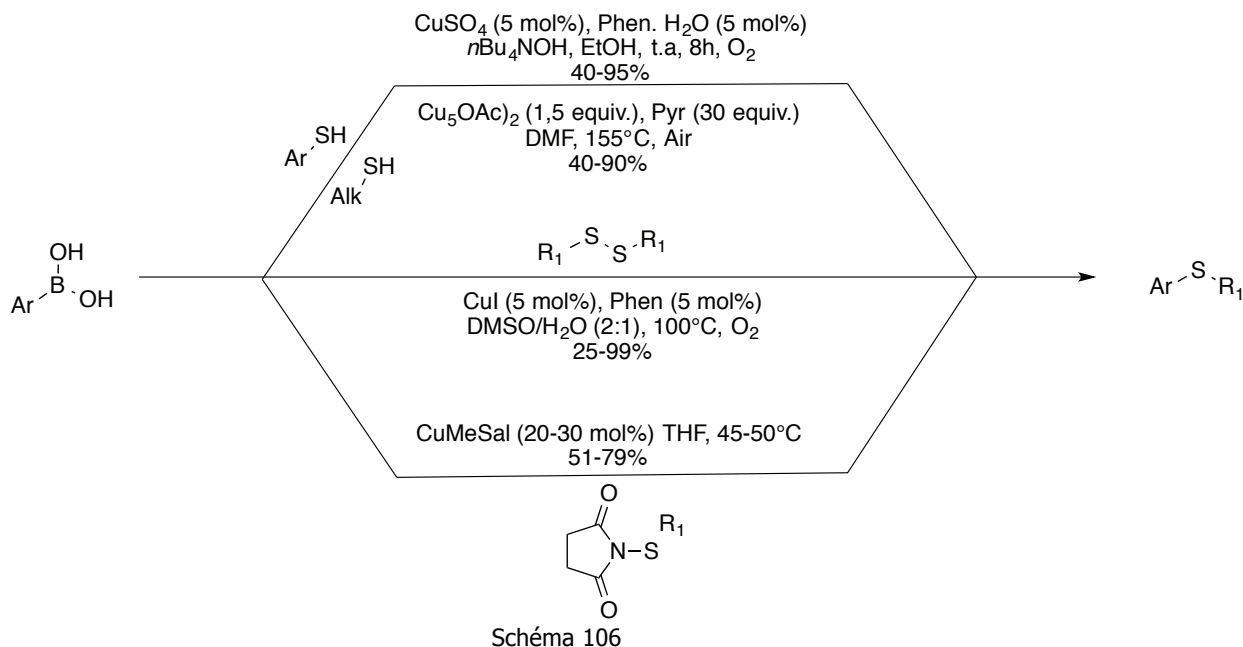


Schéma 105. Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

En conclusion, la trifluorométhylthiolation sélective de divers hétéroarènes a été effectuée en appliquant une stratégie bien établie de déprotonation sélective développée par Knochel.<sup>[163]</sup> Bien que cette réaction possède quelques limites, cette méthode ouvre la voie à la synthèse de divers CF<sub>3</sub>S-hétérocycles fonctionnalisés. Cette stratégie, facile à mettre en œuvre, constitue une alternative à la " C-H activation " métallo-catalysée qui exige des compétences plus spécifiques. Elle reste à ce jour, l'une des seules méthodes décrites pour synthétiser des CF<sub>3</sub>S-hétérocycles fonctionnalisés avec différentes fonctions (halogènes, esters, ...).

## 2.5 Réactions de couplages avec les acides boroniques

La création de liaison C-S catalysée par des métaux de transition a été largement étudiée depuis la démocratisation de la chimie organométallique.<sup>[164]</sup> Depuis les travaux pionniers de Cham-Lam,<sup>[165]</sup> la réaction catalysée au cuivre a, entre autres, été adaptée à la sulfanylation d'acides boroniques.



Ces réactions de type Cham-Lam utilisent, comme réactifs soufrés, des thiols, des disulfures ou des sulfénamides dans des conditions parfois drastiques. En effet, une quantité stoechiométrique de cuivre à haute température peut parfois être requise. Des bases fortes peuvent également être ajoutées afin de favoriser la réaction.<sup>[166]</sup> En 2002, le groupe de Liebesking a décrit le couplage entre des sulfénamides et des acides boroniques en conditions non basiques avec une quantité catalytique de cuivre.

### 2.5.1 Rappels bibliographiques

Entre 2012 et 2015, différents groupes de recherche se sont intéressés à la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques, catalysée au cuivre. Les conditions réactionnelles sont relativement similaires pour l'ensemble des réactions publiées sur ce sujet. En général, les conditions utilisées sont une quantité de Cuivre<sup>I</sup>, avec un ligand dérivé de la 2,2'-bipyridine, et un excès de base dans un solvant polaire aprotique. Il est possible de différencier ces réactions par la source de « SCF<sub>3</sub> ». En effet, quatre différents réactifs donneur de « SCF<sub>3</sub> » ont été utilisés, mais ils ne possèdent pas tous le même caractère. Le *N*-trifluorométhylthiophthalimide **2a**<sup>[132-133]</sup> et le trifluorométhanesulfénate **2d**<sup>[138-139]</sup> sont considérés comme électrophiles («<sup>+</sup>SCF<sub>3</sub>») alors que les deux autres sont nucléophiles («<sup>-</sup>SCF<sub>3</sub>»).<sup>[93]</sup> Suite aux travaux développés par ces groupes, nous avons voulu tester l'efficacité de notre réactif **1d** pour la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques.

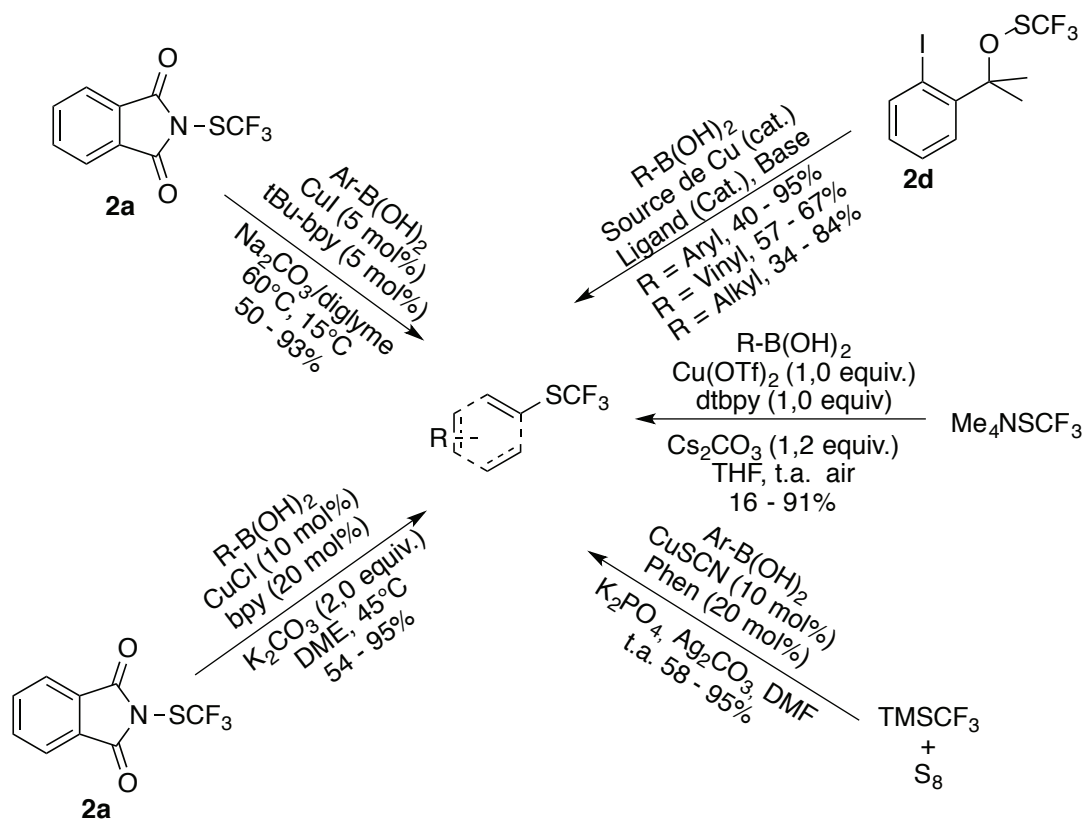
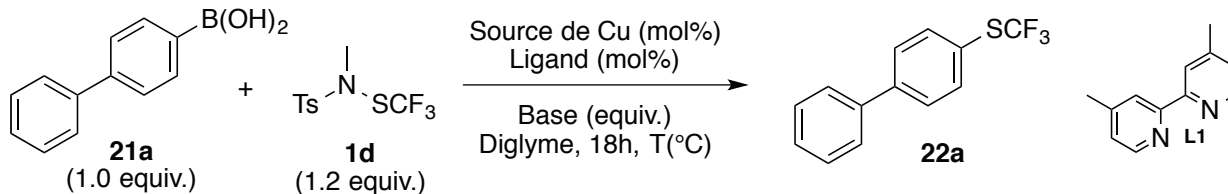


Schéma 107

## 2.5.2 Résultats et discussions

Inspirés par les réactions décrites précédemment, nous avons engagé **1d** avec l'acide boronique **21a**, dans des conditions standards pour ce type de couplage (Entrée 1).



Entrée	Source de Cu	Ligand	Base (equiv.)	T (°C)	22a <sup>[a]</sup>
1	CuI (10 mol%)	L1 (20 mol%)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 equiv.)	40°C	66%
2	CuI (10 mol%)	L1 (20 mol%)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,2 equiv.)	40°C	50%
3	CuI (10 mol%)	L1 (20 mol%)	-	40°C	35%
4	CuI (10 mol%)	-	-	40°C	0%
5	-	-	-	40°C	0%
6 <sup>[b]</sup>	CuI (10 mol%)	L1 (20 mol%)	-	25°C	32%
7	CuI (10 mol%)	L1 (20 mol%)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 equiv.)	25°C	95%
8	CuI (10 mol%)	L1 (20 mol%)	-	25°C	10%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne. <sup>[b]</sup> Réaction sans précautions, sans atmosphère inerte.

Tableau 10

En utilisant des conditions classiques, le produit de couplage **22a** a été obtenu avec rendement dosé de 66%, ce qui confirme bien que **1d** est capable de réagir avec un acide boronique via une catalyse au cuivre. Afin d'étudier cette réaction, différents paramètres ont été testés. En diminuant les quantités de bases ajoutées, même si le rendement en produit **22a** diminue, sa formation est

néanmoins, toujours observée (Entrée 2). L'absence de base permet toujours d'obtenir le produit de couplage **22a**, mais avec un rendement de seulement 32%. L'ajout d'un ligand du cuivre semble primordial puisqu'en absence de ligand, la réaction ne fonctionne pas (Entrée 4). Comme attendu, aucun couplage n'est observé sans cuivre (Entrée 5). Un essai sans prendre de précaution particulière (pas d'atmosphère inerte, Entrée 6) a été effectué à température ambiante et a donné le même résultat que l'entrée 3. Ce test nous informe que la réaction n'a pas besoin d'être effectuée sous atmosphère inerte et peut être effectuée à température ambiante, sans présence de base. Nous nous sommes donc intéressés à l'optimisation de ces conditions.

Certains travaux précédents de la littérature ont montré que, dans certains cas, l'ajout d'eau pouvait considérablement améliorer les réactions de couplage avec des acides boroniques.<sup>[167]</sup> Une étude quant à l'ajout d'une certaine quantité d'eau dans le milieu réactionnel a donc été réalisée.

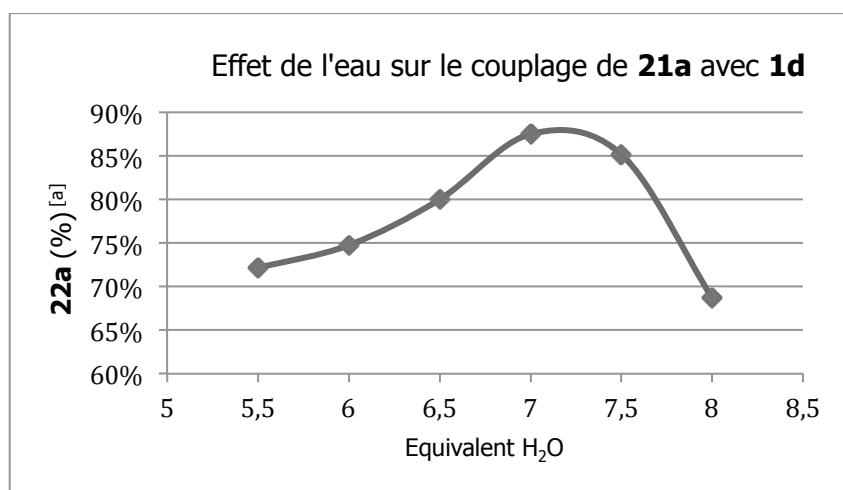
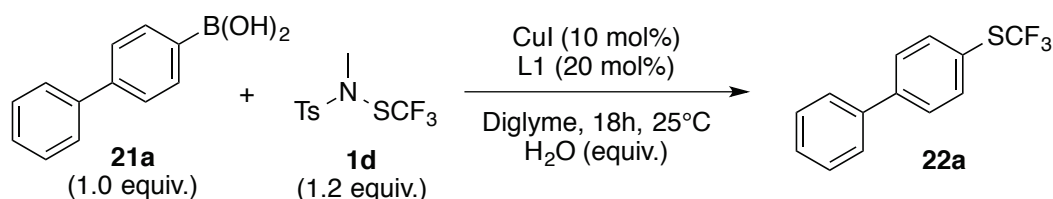
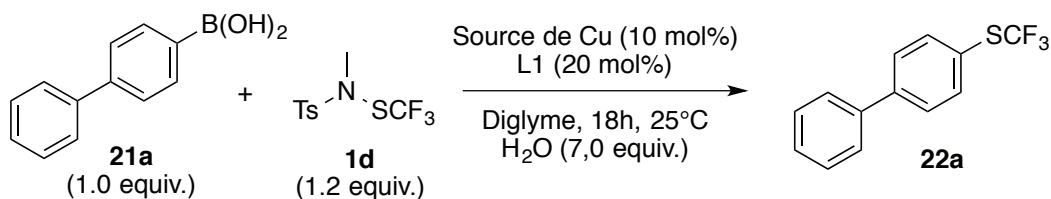


Figure 11. [a] Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

De manière tout à fait intéressante, la quantité d'eau dans le milieu semble primordiale pour obtenir des rendements supérieurs à 80%. En effet, un optimum a été atteint à 7 équivalents d'eau avec 88% de produit **22a**. Au delà de cette valeur, les rendements semblent rediminuer.

Afin de continuer l'étude de cette réaction de couplage, la source de cuivre a été également changée afin d'optimiser au mieux cette réaction.



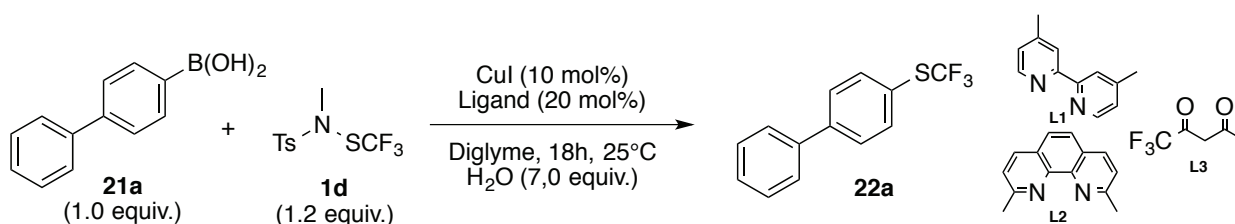


Entrée	Source de Cu	22a <sup>[a]</sup>
1	CuBr <sub>2</sub>	0%
2	Cu <sub>2</sub> O	12%
3	CuMeSal	58%
4	CuSCN	74%
5	CuCl	68%
6	Cu(OAc) <sub>2</sub>	0%
7	CuTC	41%
8	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	0%
9	CuCN	86%
10	CuNO <sub>3</sub> (Phen)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 11

Il s'est avéré que le CuI était la source de cuivre qui donnait le meilleur résultat, avec CuCN. Le CuI présente l'avantage d'être stable dans le temps, peu cher à l'achat. Ensuite, la nature du ligand a également été étudiée.

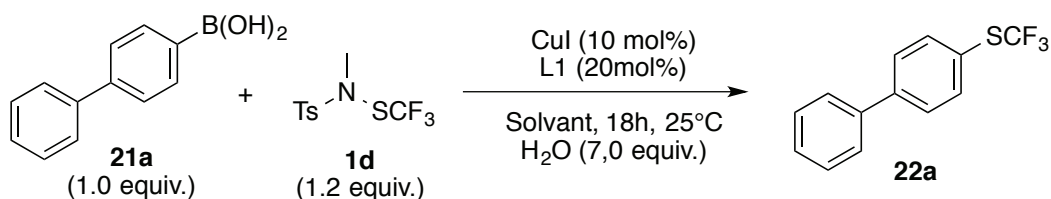


Entrée	Ligand	22a <sup>[a]</sup>
1	2,2'-bipyridine	70%
2	TMEDA	32%
3	DMEDA	18%
4	1,10-Phénantroline	80%
5	L2	0%
6	L3	0%
7	Proline	0%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 12

Les ligands azotés, 2,2'-bipyridine et 1,10-phénantroline se sont révélés les plus efficaces pour obtenir des rendements supérieurs à 60%, même si le ligand initial L1 reste celui qui donne le meilleur résultat à 88%. Le solvant de réaction a été étudié. A noter que les solvants utilisés sont anhydres afin que la quantité d'eau ajoutée soit la plus précise possible.

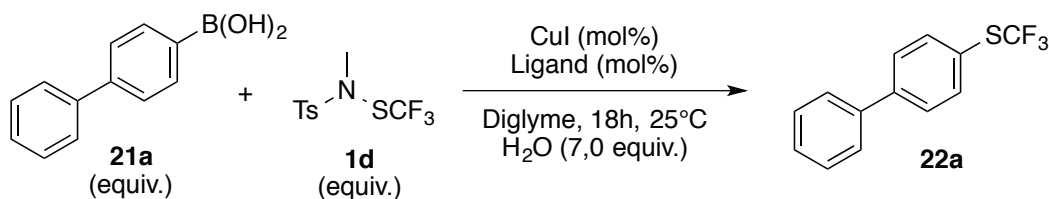


Entrée	Solvant	22a <sup>[a]</sup>
1	DME	86%
2	Ethylène glycole	0%
3	THF	72%
4	Dioxane	78%
5	DCM	54%
6	ACN	70%
7	Toluène	16%
8	DMF	0%
9	DMSO	0%
10	EtOAc	10%
11	MeOH	42%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 13

Les solvants étherés comme le THF, dioxane, DME, permettent d'obtenir de bons rendements en **22a**. En particulier, le DME, appartenant à la même famille que le diglyme, donne le même résultat. Par contre, les rendements diminuent considérablement avec l'utilisation de solvants non-miscibles avec l'eau. Enfin, de façon plus surprenante, aucuns résultats n'ont été obtenus dans des solvants très polaires comme le DMF ou le DMSO. Finalement, les proportions des différents réactifs ont été également modifiées.



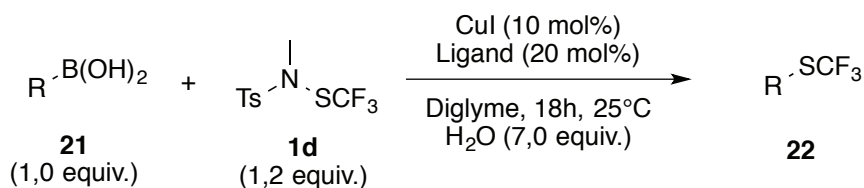
Entrée	21a (equiv.)	22a (equiv.)	CuI (mol%)	L1 (mol%)	22a <sup>[a]</sup>
1	1,0	1,2	10	10	73%
2	1,0	1,2	5	10	82%
3	1,0	1,2	5	5	47%
4	1,5	1,0	10	20	84%

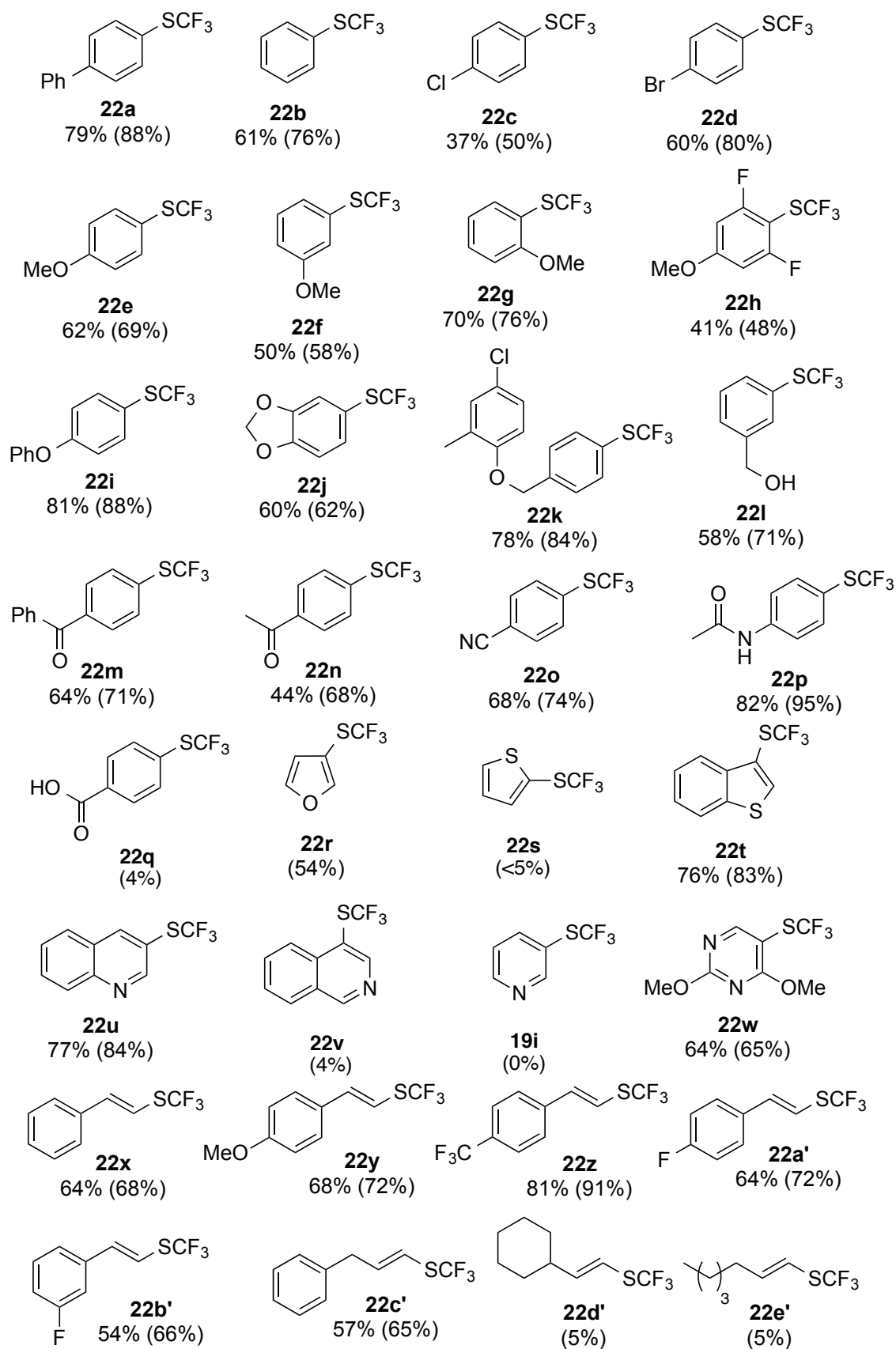
<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 14

Le ratio de Cu/L initiale de 1/2 a été abaissé à 1/1, ce qui a fait diminué le rendement à 73% (entrée 1). Une charge catalytique en cuivre de 5 mol% (Cu/L : 1/2) donne de bons résultats, mais la charge à 10 mol% reste toujours meilleure (entrée 2). Si le réactif **1d** est utilisé en réactif limitant (entrée 4), le rendement n'est pas trop affecté, mais d'un point de vue synthétique, il est préférable d'avoir l'acide boronique en réactif limitant.

Avec ces conditions optimales en mains, nous avons étendu la réaction à une série d'acides boroniques variés.



Schéma 108. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne).

Des acides boroniques aromatiques pauvres ou riches en électrons ont pu être trifluorométhylthiolés avec de bons rendements. A noter que cette réaction supporte des groupements fonctionnels variés, comme des cétones, éthers, halogènes, amides, alcools, cyanos, sans affecter les rendements. Par contre, la présence d'une fonction acide carboxylique libre (**22q**) empêche la réaction. Ceci peut s'expliquer par le caractère acide de l'acide carboxylique, qui va probablement protoner le ligand et ainsi inhiber la réaction. Nous ne pouvons pas attribuer cette explication à l'effet électroattracteur de l'acide carboxylique car des composés avec un groupement cyano ont été obtenus avec de bons rendements. Quand les acides boroniques sont *ortho* ou *diortho* substitués, peu d'effet stérique a été observé, car les produits trifluorométhanesulfanylés ont pu être isolés avec des rendements satisfaisants (**22h** et **22g**). Des composés hétéroaromatiques (**22r**, **22u**, **22t** et **22w**) ont été également trifluorométhanesulfanylés avec de bons rendements. Néanmoins, des produits, connus pour être difficiles dans ce genre de réaction, n'ont pas pu être synthétisés (**22s**, **22v** et **19i**). Une série d'acides boroniques vinyliques ont été testés dans la réaction de couplage. Différents résultats ont été obtenus. Les acides boroniques vinyliques conjugués ont également été trifluorométhylthiolés avec des bons rendements, tandis que les acides boroniques vinyliques aliphatiques ont généralement conduit à des rendements nettement plus faibles, hormis pour le composé **22c'**.

Il est important de noter que sur certains substrats, un sous produit pouvant potentiellement provenir de la protodéborylation a été observé en mélange (10-15%) avec les produits voulus. La protodéborylation est bien connue sur les couplages de Suzuki-Miyaura<sup>[168]</sup> au palladium et également avec les acides boroniques comportant un hétéroatome en position *alpha*, même si son mécanisme n'est pas encore bien élucidé.<sup>[169]</sup>

Les acides alkyle-boroniques sont bien connus dans la littérature et peuvent être une source importante pour former la liaison Csp<sup>3</sup>-SCF<sub>3</sub>. Seulement un exemple de trifluorométhylthiolation d'acide alkyl-boronique a été reporté dans la littérature, avec le trifluorométhanesulfénate.<sup>[139]</sup>

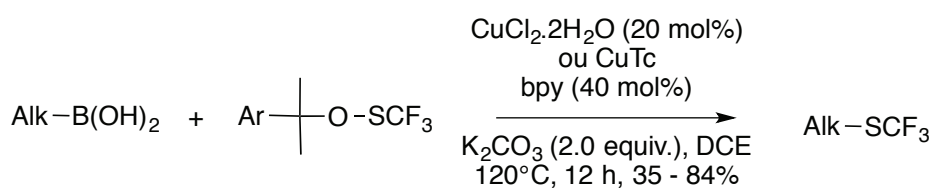
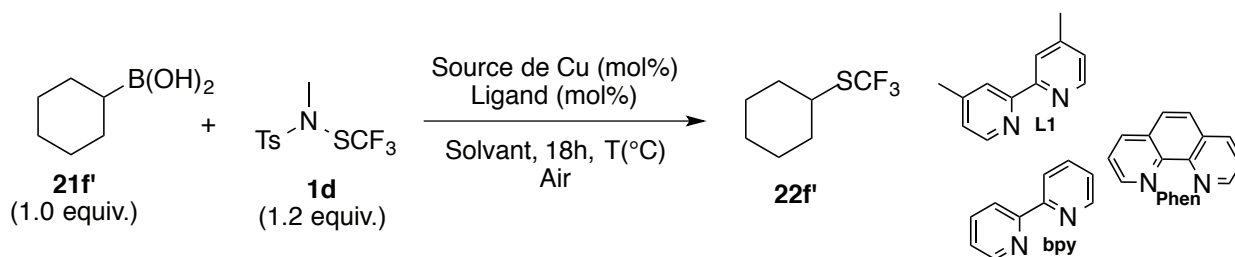


Schéma 109

Afin de valider l'étendue de cette réaction de couplage, le réactif **1d** a été mis en présence de l'acide cyclohexyl-boronique, dans les mêmes conditions que précédemment (Entrée 1).



Entrée	Source de Cu	Ligand	H <sub>2</sub> O (equiv.)	Temp. (°C)	Solvant	<b>22f'</b> <sup>[a]</sup>
1	CuI (10 mol%)	L1 (20 mol%)	7,0	25°C	diglyme	0%
2	CuI (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	120°C	Diglyme	1%
3	CuI (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	120°C	DCE	9%
4	CuI (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	120°C	ACN	1%
5	CuI (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	7,0	120°C	DCE	5%
6	CuI (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	100°C	DCE	0%
7	CuTc (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	120°C	DCE	14%
8	CuSAI (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	120°C	DCE	12%
9	CuOTf (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	120°C	DCE	1%
10	CuBr <sub>2</sub> (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	120°C	DCE	2%
11	CuTc (20 mol%)	2,2'-bipyridine (40 mol%)	-	160°C (μW)	DCE	9%
12	CuTc (20 mol%)	L1 (40 mol%)	-	120°C	DCE	7%
13	CuTc (20 mol%)	1,10-Phenanthroline (40 mol%)	-	120°C	DCE	6%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Tableau 15

La liaison Csp<sup>3</sup>-B étant plus solide que la liaison Csp<sup>2</sup>-B, nous avons émis l'hypothèse, qu'il fallait travailler à plus haute température. Nous avons travaillé sans eau à 120°C (Entrée 2) mais seulement des traces de produits ont été observées.

Entre l'acétonitrile (Entrée 4), le diglyme (Entrée 2) et le DCE (Entrée 3), seul le DCE a permis d'obtenir 9% de **22f'**. Les 7 équivalents d'eau qui était primordial avec les acides boroniques aromatiques inhibent la réaction avec le composé **21f'** (Entrée 5). Si la température est réduite à 100°C, la réaction ne fonctionne pas (Entrée 6). Quatre sources de cuivre différentes ont été testées (Entrée 7-10) et le complexe CuTc (Entrée 7) a permis d'augmenter le rendement à 14%. Un changement de ligand (Entrée 12-13) et un chauffage par micro-onde à 160°C (Entrée 11) n'ont pas permis d'augmenter ce rendement. A la vue de ces premiers tests, il semblerait que la réaction de trifluorométhylthiolation d'acides alkyl-boroniques soient beaucoup plus difficiles à effectuer qu'en « série sp<sup>2</sup> ».

Tout les articles sur la trifluorométhylthiolation d'acides boroniques par le *N*-trifluorométhylthiophthalimide<sup>[132-133]</sup> et le trifluorométhanesulfénate<sup>[138-139]</sup> catalysée au cuivre ne décrivent jamais le mécanisme de cette réaction. Afin d'essayer de proposer un mécanisme, nous nous sommes intéressés aux mécanismes proposés pour l'arylthiolation d'acides boroniques afin de les comparer à notre système.

L'arylthiolation d'acides boroniques catalysée au cuivre a été peu décrite dans la littérature. Seulement trois publications rapportent cette réaction d'arylthiolation. Deux exemples ont été effectués à partir de disulfures ou de thiols.<sup>[166a, 166b]</sup> Egalement, le groupe de Liebeskind,<sup>[166c]</sup> propose une méthode d'arylthiolation d'acides boroniques avec des *N*-thiosuccinimides, via le mécanisme suivant.

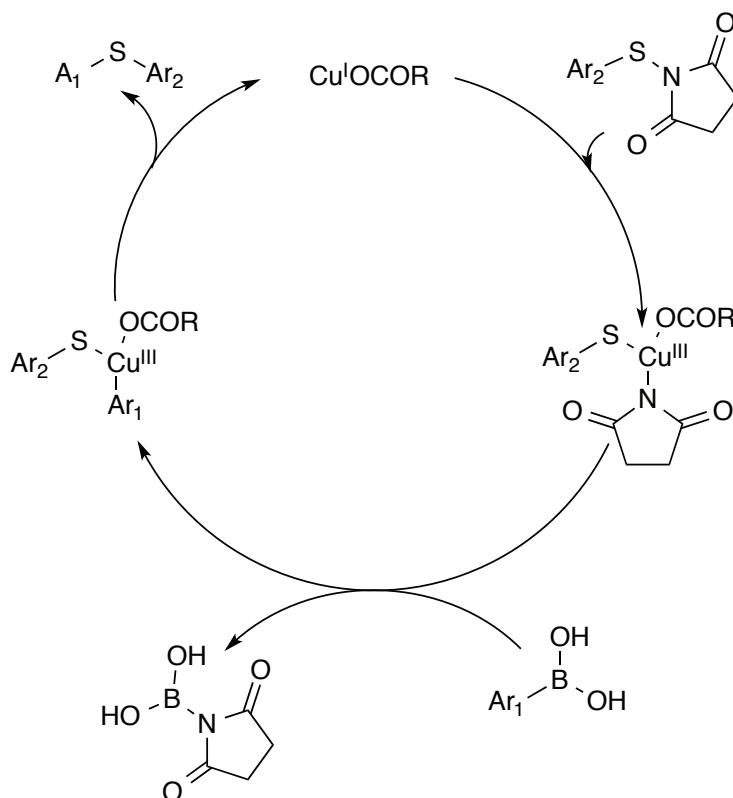


Schéma 110

Les auteurs décrivent dans un premier temps, l'addition oxydante du cuivre<sup>I</sup> dans la liaison S-N, suivie par la transmétallation de l'acide boronique pour donner une espèce cuivre<sup>III</sup> qui peut subir une élimination réductrice conduisant au produit de couplage. A noter que dans ce cas là, la réaction fonctionne avec comme source de cuivre du CuTc, sans ajout de ligand azoté.

Après l'observation de la littérature, nous pouvons postuler l'hypothèse que le mécanisme de notre système catalytique se rapproche plus de celui de Liebeskind,<sup>[166c]</sup> car le cuivre va s'insérer dans une liaison S-N et non S-S ou S-H, comme dans les couplages de type Chan-Lam. Néanmoins, nous nous sommes placés dans les mêmes conditions que celles de Liebeskind et la réaction ne fonctionne pas. Ceci peut s'expliquer par la différence sur le substrat. Nous avons un groupement  $\text{CF}_3$  sur le soufre et un groupement sulfonyl sur l'azote et non un succinimide. Il est fortement possible que cela change la

polarisation de la liaison S-N. Dans notre cas, un mélange CuI/L (1:2) à 10 mol% permet de faire fonctionner la réaction. L'ajout de ligand de type bipyridine est primordial pour la réaction, car sans ligand, la réaction ne fonctionne pas. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'ajout de ligand favorise l'addition du ligand dans la liaison S-N. Nous pouvons donc proposer ce mécanisme réactionnel simplifié.

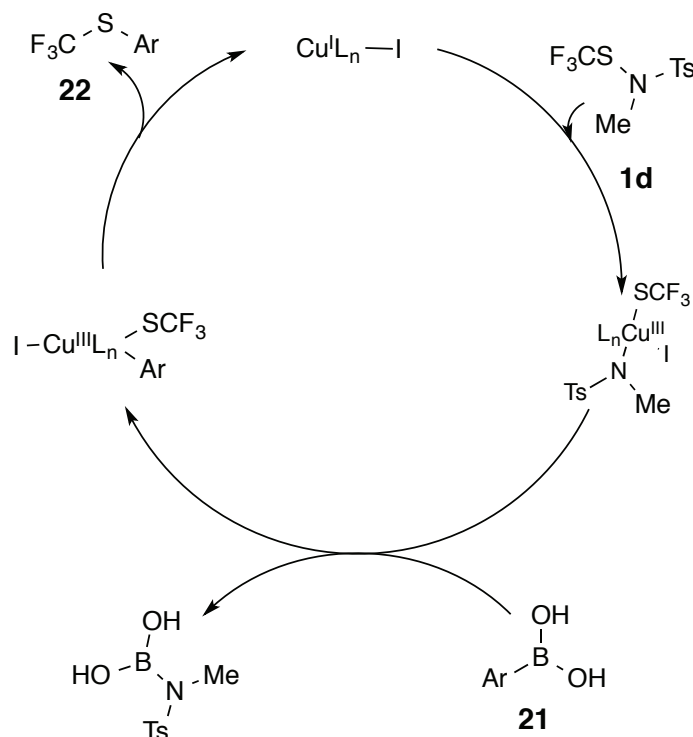


Schéma 111

La première étape de ce cycle catalytique est une insertion du cuivre dans la liaison S-N, suivie d'une transmétallation de l'acide boronique. Le produit de couplage peut être libéré via une élimination réductrice d'un complexe cuivre<sup>III</sup>, qui régénère le complexe de cuivre<sup>I</sup> initial.

En conclusion, nous avons développé une méthode efficace de trifluorométhylthiolation d'acides boroniques aromatiques et vinyliques catalysée au cuivre, qui supporte une large gamme de groupements fonctionnels. Notre système catalytique, contrairement aux autres, n'utilise pas de base inorganique et ne nécessite pas de précautions opératoires particulières, ce qui représente un avantage sur le plan expérimental.

### 3 Conclusion

Au cours de cette première partie, nous avons pu prouver que les trifluorométhanésulfénamides constituaient une classe de réactifs fluorés d'un grand intérêt synthétique. En effet, la première génération de trifluorométhanésulfénamide **1b** a montré une très bonne réactivité vis à vis des réactifs de Grignard et d'alcynures de lithium. Une méthode de trifluorométhylthiolation d'alcynes terminaux catalytique en base lithiée a été développée et a permis d'avoir accès à des alcynes-SCF<sub>3</sub> « baso-sensibles » et avec de bons rendements sur des séries aromatiques et aliphatiques.<sup>[155]</sup> Suite à ces travaux, une seconde génération de trifluorométhanésulfénamide **1d** a été mise au point au laboratoire et a montré un caractère électrophile accru, du à son groupement tosylé sur l'azote. Cette nouvelle génération, plus réactive, donne de très bons résultats vis à vis des composés carbonylés. Des conditions basiques et acides ont été développées afin de trifluorométhylthioler toute une série de composés carbonylés avec de bons rendements et ces deux méthodes se sont montrées complémentaires.<sup>[159] [170]</sup> Suite à ce caractère électrophile plus important, le composé **1d** a été engagé dans d'autres réactions. Des substitutions électrophiles aromatiques ont été effectuées avec succès sur des composés aromatiques plus ou moins riches en électrons, de types indoles, phénols, anisoles et arènes avec **1d**.<sup>[160]</sup> Afin de palier aux éventuels problèmes de régiosélectivité liés à la SEAr, une stratégie basée sur la déprotonation sélective d'hétéroaromatiques suivie par la trifluorométhylthiolation a été mis au point à l'aide de la base de Knochel-Hauser.<sup>[163]</sup> Le composé **1d** a montré une réactivité importante via une catalyse au cuivre avec des acides boroniques, ce qui a permis de trifluorométhylthioler un large panel d'arènes, d'alcènes et d'hétérocycles aromatiques. Au cours de cette réaction, le premier « effet de l'eau » a pu être mis en évidence pour une réaction de trifluorométhylthiolation.



## 4 Partie expérimentale

### 4.1 Généralités

#### Nomenclature et attribution

Le nom des molécules est donnée en anglais suivant la nomenclature *IUPAC*. Seules l'attribution des produits inconnus dans la littérature a été réalisée, suivant une numérotation arbitraire qui peut différer de la nomenclature *IUPAC*. L'attribution des produits déjà décrits dans la littérature ne sera pas donnée.

#### Solvants

Toutes les expériences sensibles à l'air et/ou à l'humidité ont été réalisées dans une verrerie séchée et inertée sous azote à l'aide d'une rampe à vide, et avec des solvants anhydres. Les solvants anhydres ont été achetés directement chez le fournisseur Sigma-Aldrich, inertés et sous septum. Les autres solvants ont également été achetés chez sigma-Aldrich et utilisés tels quels.

#### Chromatographie sur couche mince

Les plaques CCM qui ont été utilisées pour la suivie de réaction sont de marque Macherey -Nagel, modèle ALUGRAM SIL G/UV254, 0.20 mm sur support en aluminium. Les produits ont été observés à l'aide de d'un rayonnement UV à 254 nm et au permanganate de potassium.

#### Chromatographie sur gel de silice

Les purifications par flash chromatographie sur gel de silice ont été réalisées sous pression d'air comprimé avec une silice Macherey-Nagel Kieselgel, Silica 60M, 0.04-0.063 mm.

#### Analyse RMN

Les spectres RMN du proton ( $^1\text{H}$ ), carbone ( $^{13}\text{C}$ ) et fluor ( $^{19}\text{F}$ ) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AVL300 et AV400 au sein du Centre Commun de RMN de l'Université Lyon1. Le solvant de référence utilisé est le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au TMS pour  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et par rapport au  $\text{CFCl}_3$  pour  $^{19}\text{F}$ . Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour les multiplicités sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Pour le suivi des réactions par RMN  $^{19}\text{F}$ , l'étalon interne permettant le dosage est le (trifluorométhoxy)benzène ( $\text{PhOCF}_3$ ,  $\delta = -58.30$  ppm, s).

#### Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de biologie et pharmacologie analytique de l'hôpital universitaire La Sapienza de Rome.

### **Point de fusion**

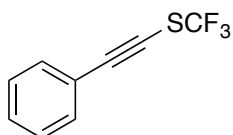
Les points de fusion ont été réalisés sur un banc Kofler et étalonnés avec la substance indiquée avec le produit analysé.

## 4.2 Trifluoromethylthiolation of terminal alkynes.

### General Procedure

A dry and nitrogen-flushed-10mL schlenk tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with **1a** (0.5 mmol, 1 equiv.) and alkyne (0.5 mmol, 1 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.25 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. The reaction mixture was cooled to 0°C, and base (10-20 mol%) was added at 0°C. After 1min. of stirring (conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard), the reaction was quenched with aqueous HCl (1 M). Pentane was added and the organic phase was washed with aqueous HCl (1 M), water, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in moderate vacuum (400 mbar at 20°C). The crude residue was purified by flash chromatography to give the desired product.

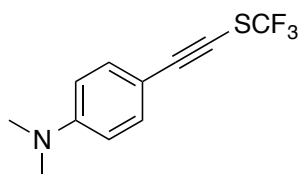
### Synthesis of {[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}benzene (**5a**)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.51 (m, 2H), 7.48 (m, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.10 (s, 3F) (in accordance with literature<sup>[128]</sup>).

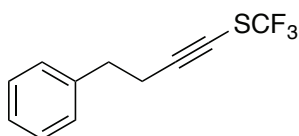
### Synthesis of *N,N*-dimethyl-4-{[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}aniline (**5b**)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.32 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.54 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -45.11 (s, 3F) (in accordance with literature<sup>[128]</sup>).

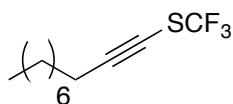
### Synthesis of {4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]but-3-yn-1-yl}benzene (**5c**)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.26 (m, 5H), 2.87 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (d,  $J$  = 7.3, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.70 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[95]</sup>)

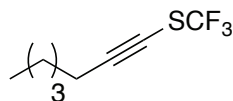
### Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]dec-1-yne (**5d**)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 2.38 (t,  $J$  = 7.1, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.44-1.20 (m, 10H), 0.89 (t,  $J$  = 7.0, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -45.00 (s, 3F) (in accordance with literature <sup>[128]</sup>).

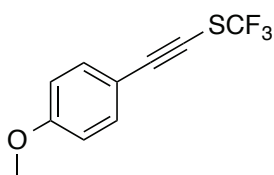
### Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]hex-1-yne (5e)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 2.38 (t,  $J$  = 7.0, 2H), 1.55 – 1.19 (m, 6H), 0.91 (t,  $J$  = 7.2, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -45.06 (s, 3F) (in accordance with literature <sup>[128]</sup>).

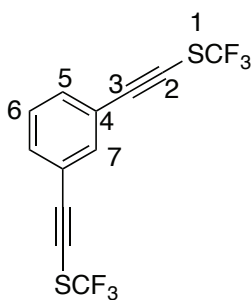
### Synthesis of 1-methoxy-4-{2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}benzene (5f)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.48 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.68 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[95]</sup>)

### Synthesis of 1,3-bis({2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}) (5f)



(Chromatographic solvent: Pentane)

Yellow oil.

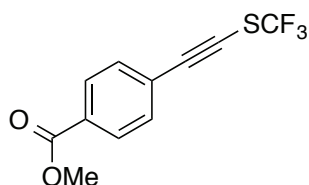
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.61 (m, 1H<sub>7</sub>), 7.52 (m, 1H<sub>5</sub>), 7.49 (m, 1H<sub>5</sub>), 7.36 (m, 1H<sub>6</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 135.6 (C<sub>7</sub>), 133.8 (C<sub>5</sub>), 129.8 (C<sub>6</sub>), 128.6 (q,  $J$  = 311 Hz, C<sub>1</sub>), 122.4 (C<sub>4</sub>), 100.2 (C<sub>3</sub>), 68.4 (q,  $J$  = 4 Hz, C<sub>2</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.85 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>4</sub>F<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C 44.17, H 1.24, S, 19.65. Found: C 43.96, H 1.50, S 19.89.

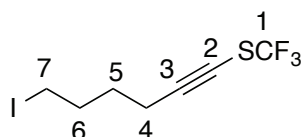
### Synthesis of methyl 4-{2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}benzoate (5h)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.32 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.54 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -45.12 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[133]</sup>)

### Synthesis of 6-iodo-1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]hex-1-yne (5i)



(Chromatographic solvent: Pentane)

Pale yellow oil.

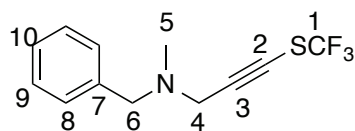
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 3.22 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H<sub>7</sub>), 2.44 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H<sub>4</sub>), 1.92 (m, 2H<sub>5</sub>), 1.68 (m, 2H<sub>6</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 129.2 (q,  $J$  = 311 Hz, C<sub>1</sub>), 103.6 (C<sub>3</sub>), 57.6 (q,  $J$  = 4 Hz, C<sub>2</sub>), 32.6 (C<sub>7</sub>), 29.1 (C<sub>4</sub>), 19.4 (C<sub>6</sub>), 6.05 (C<sub>5</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.78 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>IS: C 24.51, H 2.06, S 10.90. Found: C 23.75, H 2.32, S 11.27.

### Synthesis of *N*-benzyl-*N*-methyl-3-[(trifluoromethyl)thio]prop-2-yn-1-amine (5j)



(Chromatographic solvent: Pentane/Acetone - 9/1)

Orange oil.

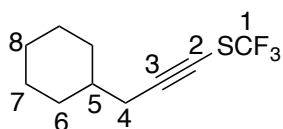
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.36 – 7.30 (m, 5H<sub>8,9,10</sub>), 3.60 (s, 2H<sub>4</sub>), 2.49 (s, 2H<sub>6</sub>), 2.37 (s, 3H<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 139.1 (C<sub>7</sub>), 129.5 (C<sub>8</sub>), 128.7 (C<sub>9</sub>), 128.6 (q,  $J$  = 311 Hz, C<sub>1</sub>), 127.7 (C<sub>10</sub>), 99.9 (C<sub>3</sub>), 74.36 (q,  $J$  = 4 Hz, C<sub>2</sub>), 60.3 (C<sub>6</sub>), 46.5 (C<sub>4</sub>), 41.7 (C<sub>5</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.55 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NS: C 55.59, H 4.66, N 5.40, S 12.37. Found: C 55.85, H 4.61, S 12.72.

### Synthesis of {3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]prop-2-yn-1-yl}cyclohexane (5k)



(Chromatographic solvent: Pentane) - Distilled after flash chromatography (Rotavapor was not used).

Colorless oil.

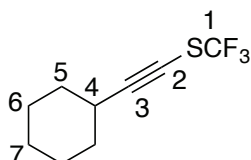
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 2.29 (d,  $J$  = 6.9 Hz,  $2\text{H}_4$ ), 1.83 – 1.68 (m,  $4\text{H}_{6,7,8}$ ), 1.68 – 1.64 (m,  $1\text{H}_8$ ), 1.59 – 1.47 (m,  $1\text{H}_5$ ), 1.36 – 0.98 (m,  $5\text{H}_{6,7,8}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 129.3 (q,  $J$  = 311 Hz,  $\text{C}_1$ ), 103.6 ( $\text{C}_3$ ), 57.6 (q,  $J$  = 4 Hz,  $\text{C}_2$ ), 37.6 ( $\text{C}_5$ ), 32.7 ( $\text{C}_4$ ), 28.2 ( $\text{C}_6$ ), 26.7 ( $\text{C}_7$ ), 26.5 ( $\text{C}_8$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.89 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{S}$ : C 54.04, H 5.90, S 14.43. Found: C 53.95, H 5.84, S 14.64.

### Synthesis of {2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}cyclohexane (5l)



(Chromatographic solvent: Pentane) - Distilled after flash chromatography (Rotavapor was not used).

Colorless oil.

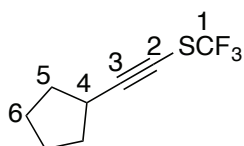
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 2.59 (m,  $1\text{H}_4$ ), 1.75 (m,  $4\text{H}_{5,6,7}$ ), 1.55 (m,  $4\text{H}_{5,6,7}$ ), 1.31 (m,  $2\text{H}_{6,7}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 128.8 (q,  $J$  = 311 Hz,  $\text{C}_1$ ), 108.3 ( $\text{C}_3$ ), 57.2 (q,  $J$  = 4 Hz,  $\text{C}_2$ ), 32.6 ( $\text{C}_5$ ), 30.9 ( $\text{C}_4$ ), 26.4 ( $\text{C}_6$ ), 25.1 ( $\text{C}_7$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.39 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{S}$ : C 51.91, H 5.32, S 15.40. Found: C 51.63, H 5.53, S 15.66.

### Synthesis of {2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}cyclopentane (5m)



(Chromatographic solvent: Pentane) - Distilled after flash chromatography (Rotavapor was not used).

Colorless oil.

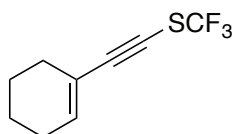
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 2.80 (q,  $J$  = 7.6 Hz,  $1\text{H}_4$ ), 1.98 – 1.90 (m,  $2\text{H}_5$ ), 1.78 – 1.56 (m,  $6\text{H}_{5,6}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 129.0 (q,  $J$  = 311 Hz,  $\text{C}_1$ ), 108.4 ( $\text{C}_3$ ), 56.3 (q,  $J$  = 4 Hz,  $\text{C}_2$ ), 33.7 ( $\text{C}_5$ ), 31.7 ( $\text{C}_4$ ), 25.4 ( $\text{C}_6$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -45.08 (s, 3F).

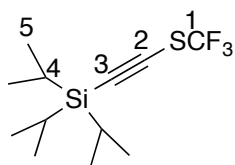
Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{S}$ : C 49.47, H 4.67, S 16.51. Found: C 49.78, H 4.55, S 16.85.

### Synthesis of 1-{2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}cyclohexene (5o)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 6.29 (m,  $1\text{H}$ ), 2.14 (m,  $4\text{H}$ ), 1.65 – 1.57 (m,  $4\text{H}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.33 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[133]</sup>)

**Synthesis of triisopropyl{2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}silane (5n)**

(Chromatographic solvent: Pentane) - Distilled after flash chromatography (Rotavapor was not used).

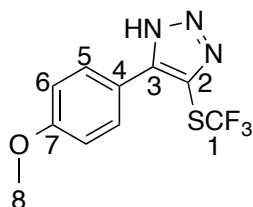
Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 1.12 (m, 21H<sub>4,5</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 129.1 (q,  $J$  = 311 Hz, C<sub>1</sub>), 109.1 (C<sub>3</sub>), 82.7 (q,  $J$  = 4 Hz, C<sub>2</sub>), 18.8 (C<sub>5</sub>), 11.9 (C<sub>4</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.59 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>SSi: C 51.03, H 7.49, S 11.35, Si 9.94. Found: C 50.72, H 7.12, S 11.63, Si 10.04.

**Synthesis of 4-(4-methoxyphenyl)-5-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1H-1,2,3-triazole (7f)**

A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with **5f** (70 mg, 0.302 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF (1.0 mL) and NaN<sub>3</sub> was added (30 mg, 0.453 mmol, 1.5 equiv.). Tube was evacuated and refilled with nitrogen three times and the reaction mixture was heated at 60°C for 4h (conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard). The reaction was quenched with NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution. EtOAc was added and the product was extracted three times with EtOAc. The combined organic phase was washed three times with LiCl saturated aqueous solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash chromatography (DCM:100% to DCM/MeOH:95/5) to give **5c** as a yellow solid (45 mg, 54%).

Mp = 134°C.

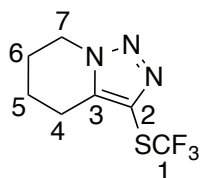
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.83 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H<sub>5</sub>), 6.97 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H<sub>6</sub>), 3.85 (s, 3H<sub>8</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 161.0 (C<sub>7</sub>), 147.21 (C<sub>2</sub>), 129.46 (C<sub>3</sub>), 129.0 (q,  $J$  = 321 Hz, C<sub>1</sub>), 126.9 (C<sub>5</sub>), 119.1 (C<sub>4</sub>), 114.5 (C<sub>6</sub>), 55.5 (C<sub>8</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.25 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS : C 43.64, H 2.93, N 15.27, S 11.65; Found: C 43.58, H 2.99, N 15.40, S 11.81.

**Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)thio]-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (7i)**



A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with **5i** (100 mg, 0.326 mmol, 1.0 equiv.), CuI (6 mg, 0.033 mmol, 10 mol%), DIPEA (0.113 mL, 0.651 mmol, 2 equiv.) in dry DMF (2.0 mL, 0.2 M) and NaN<sub>3</sub> (25 mg, 0.391 mmol, 1.2 equiv.) was added. Tube was evacuated and refilled with nitrogen three times. The reaction mixture heated at 60°C for 24 h (conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard). The reaction was quenched with aqueous NaHCO<sub>3</sub>, saturated aqueous solution (5 mL). EtOAc was added and the product was extracted three times with EtOAc. The combined organic phase was washed three times with LiCl saturated aqueous solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash chromatography (Pentane/100% to Pentane/Acetone:90/10) to give **7i** as an orange oil (35 mg, 49%).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 4.41 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H<sub>7</sub>), 2.90 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H<sub>4</sub>), 2.10 (m, 2H<sub>6</sub>), 1.97 (m, 2H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 140.7 (C<sub>2</sub>), 129.0 (q,  $J$  = 321 Hz, C<sub>1</sub>), 125.5 (C<sub>3</sub>), 46.9 (C<sub>7</sub>), 22.4 (C<sub>6</sub>), 20.2 (C<sub>4</sub>), 19.6 (C<sub>5</sub>).

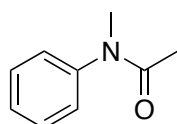
<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -43.37 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S : C 37.66, H 3.61, N 18.82, S 14.36; Found: C 37.51, H 3.98, N 18.63, S 14.29.

## 4.3 Trifluoromethylthiolation of carbonyl compounds

### 4.3.1 Synthesis of precursors

#### Synthesis of *N*-methyl-*N*-phenylacetamide (**8d**)

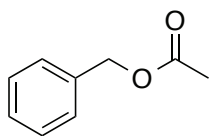


Under nitrogen atmosphere, to solution of *N*-methylaniline (1.20 mL, 11.09 mmol, 1.0 equiv.) and DIPEA (3.70 mL, 22.17 mmol, 2.0 equiv.) in dry DCM (15 mL), at 0°C, was added dropwise AcCl (1.19 mL, 16.63 mmol, 1.5 equiv.). Reaction was stirred at 0°C for 4h. After completion, HCl 1M aqueous solution was added, organic phase was separated and washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution, NaCl 1M aqueous solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc : 6/4) to give the desired product (1.55 g, 73% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.42 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). (in accordance with literature <sup>[171]</sup>).

#### Synthesis of benzyl acetate (**8c**)

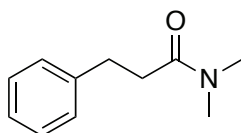




Under nitrogen atmosphere, to solution of benzyl alcohol (1.03 mL, 10.09 mmol, 1.0 equiv.) and DIPEA (3.70 mL, 22.17 mmol, 2.0 equiv.) in dry DCM (15 mL), at 0°C, was added dropwise AcCl (1.01 mL, 15.00 mmol, 1.5 equiv.). Reaction was stirred at 0°C for 4h. After completion, HCl 1M aqueous solution was added, organic phase was separated and washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution, NaCl 1M aqueous solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) to give the desired product (1.45 g, 97% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.31-7.39 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). (in accordance with literature <sup>[172]</sup>).

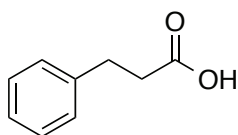
### Synthesis of *N,N*-dimethyl-3-phenylpropanamide (8k)



To a solution of dihydrocinnamoyl chloride (0.900 mL, 6.06 mmol, 1.0 equiv.) and DIPEA (1.30 mL, 7.47 mmol, 1.2 equiv.) in dry THF (10 mL), was added dropwise dimethylamine 2M solution (in THF) (15.00 mL, 30.10 mmol, 5.0 equiv.). Reaction was stirred at room temperature for 18h. After completion, EtOAc was added and the organic phase was washed with HCl 1M aqueous solution, NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution, NaCl 1M aqueous solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to give the desired pure product (0.96 g, 89% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.31-7.20 (m, 5H), 2.97 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.61 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H). (in accordance with literature <sup>[173]</sup>).

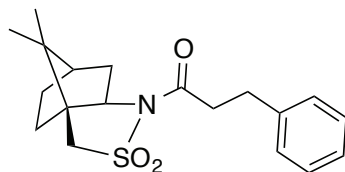
### Synthesis of 3-phenylpropanoic acid (8l)



To a solution of dihydrocinnamoyl chloride (0.900 mL, 6.06 mmol, 1.0 equiv.) in mixture of methanol/H<sub>2</sub>O (1 mL, 1/5) was added a LiOH solution 2.5M in water dropwise at room temperature. Reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. DCM was added and the basic phase was washed twice with DCM. Aqueous phase was acidified to pH=1 with 1M HCl water solution and product was extracted three times with DCM and organic phase was washed with NaCl 1M aqueous solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to give the desired pure product (0.75 g, 82% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.32-7.18 (m, 5H), 2.96 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (dd,  $J$  = 8.1, 7.5 Hz, 2H). (in accordance with literature <sup>[174]</sup>).

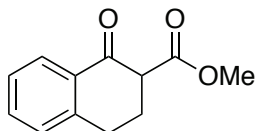
### Synthesis of 8,8-dimethyl-1-(3-phenylpropanoyl)hexahydro-3a,6-methano-2,1-benzisothiazole 2,2-dioxide (8m)



Under nitrogen atmosphere, to solution of (1S)-(-)-2,10-Camphorsultam (0.500 g, 2.32 mmol, 1.0 equiv.) in dry toluene (10 mL), at 0°C, was added in one portion mineral NaH (60% in oil) (93,00 mg, 2.32 mmol, 1.0 equiv.). Reaction was stirred at 0°C for 1h. After end of bubbling, dihydrocinnamoyl chloride (0.345 mL, 2.32 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise via syringe. Reaction was stirring 1h at 0°C and warmed at room temperature for overnight reaction. HCl 1M aqueous solution was added, organic phase was separated and washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution, NaCl 1M aqueous solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) to give the desired product (0.68 g, 84% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.30-7.18 (m, 5H), 3.86 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H) 3.11-2.96 (m, 4H), 2.06 (d,  $J$  = 6.5.1 Hz, 2H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.43-1.28 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). (in accordance with literature<sup>[175]</sup>).

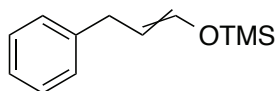
### Synthesis of methyl 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate and methyl 1-hydroxy-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate (8o)



Under nitrogen atmosphere, to a solution of  $\alpha$ -tetralone (0.500 g, 3.42 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (5 mL) was added, at -78°C, dropwise LDA 2M solution (in THF/heptanes/ethylbenzene) (1.88 mL, 3.76 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise via syringe. After 1h of stirring at -78°C, methyl cyanofomate (0.650 mL, 8.20 mmol, 2.4 equiv.) was added dropwise at this temperature. Reaction was warmed at room temperature and stirred for 18h. EtOAc was added and the organic phase was washed with aqueous HCl 0.5M solution, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution, NaCl 1M solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 80/20) to give the desired product (mixture of ketone form / enol form\* : 6/4) (0.30 g, 43% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 12.41 (s, 1H\*, enol OH), 8.07 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H\*), 7.50 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.16 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H\*), 3.77 (s, 3H), 3.63 (dd,  $J$  = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.80 (dd,  $J$  = 8.1, 7.2 Hz, 2H\*), 2.56 (dd,  $J$  = 8.4, 7.2 Hz, 2H\*), 2.49 (m, 1H), 2.36 (m, 1H). (in accordance with literature<sup>[176]</sup>).

### Synthesis of trimethyl{[(E/Z)-3-phenylprop-1-en-1-yl]oxy}silane (13c')



A solution of 3-phenylpropanal (1.34 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.), chlorotrimethylsilane (2.0 mL, 14.0 mmol, 1.4 equiv.) and triethylamine (3 mL, 25.0 mmol, 2.5 equiv.) in dimethylformamide (20 mL) was heated to reflux for 24 h. After the addition of EtOAc, the mixture was washed with HCl 1M aqueous solution, NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution, saturated LiCl aqueous solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. Distillation afforded the product as a 2:1 mixture of (*Z*) and (*E*) isomers (0.590 g, 29% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.32-7.18 (m, 5H), 6.33 (dt, *J* = 13.8, 1.6 Hz, 1H, *E* isomer), 6.30 (dt, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H, *Z* isomer), 5.16 (td, *J* = 12.3, 7.5 Hz, 1H, *E* isomer), 4.71 (td, *J* = 7.5, 5.8 Hz, 1H, *Z* isomer), 3.44 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 3.25 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 0.21 (s, 9 H). (in accordance with literature <sup>[177]</sup>)

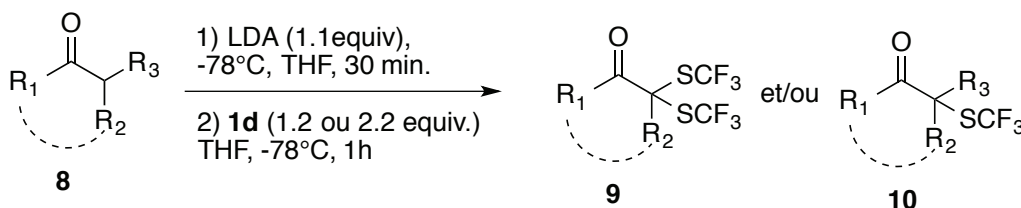
### Synthesis of *N*-methyl-4-methylbenzenesulfonamide

At 0°C, to a solution of TsCl (1.0 g, 5.25 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (10 mL) was added dropwise large excess of methylamine (40% in water) (3 mL) and was stirred at room temperature for two days. Distilled water was added and the organic phase was separated, washed with HCl 1M aqueous solution, NaCl 1M aqueous solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH : 95/5) to give the desired product (0.95 g, 98% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.54 (bs, 1H, NH), 2.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). (in accordance with literature <sup>[178]</sup>).

### 4.3.2 General procedure in basic condition

#### Typical procedure A:

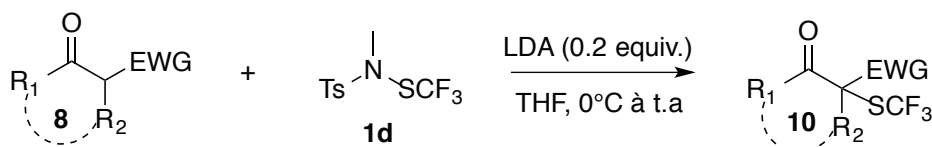


A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with carbonyl compound **8** (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. Under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was cooled to -78°C, and LDA 2M solution (in THF/heptanes/ethylbenzene) (0.375 mL, 0.60 mmol, 1.2equiv.) was added dropwise via syringe. After 1h of stirring at -78°C, a solution of TsNMeSCF<sub>3</sub> **1d** (1.2 equiv. or 2.2 equiv. for bistrifluoromethanethiolation) in dry THF (0.5 mL or 1 mL for 2.2 equiv. of TsNMeSCF<sub>3</sub>) was added dropwise at this temperature. Conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. After completion<sup>a</sup>, the reaction was quenched with distilled water. Reaction was warmed at room temperature and EtOAc (or Et<sub>2</sub>O for supposed volatile product) was added. The organic phase was

washed with aqueous HCl 0.5M solution, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution, NaCl 1M solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was evaporated (in moderate vacuum 400 mbar at 20°C for supposed volatile product) and the crude residue was purified by flash chromatography (12g of silica gel, indicated solvent) to give the desired product.

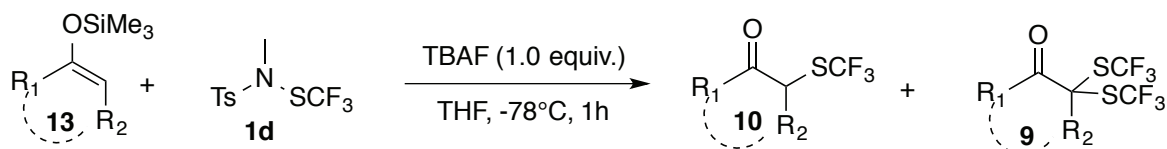
<sup>a</sup> Lithium enolate form can be observed by <sup>19</sup>F NMR.

### Typical procedure B:



A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with carbonyl compounds **8** (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and TsNMeSCF<sub>3</sub> **1d** (1.2 equiv.). Tube was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. Under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was cooled to 0°C, and LDA 2M solution (in THF/heptanes/ethylbenzene) (0.050 mL, 0.10 mmol, 0.2equiv.) was added dropwise via syringe. Conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. After completion<sup>a</sup>, the reaction was quenched with distilled water. Reaction was warmed at room temperature and EtOAc (or Et<sub>2</sub>O for supposed volatile product) was added. The organic phase was washed with aqueous HCl 0.5M solution, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution, NaCl 1M solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was evaporated (in moderate vacuum 400 mbar at 20°C for supposed volatile product) and the crude residue was purified by flash chromatography (12g of silica gel, 12g of silica gel, indicated solvent) to give the desired product.

### Typical procedure C:



A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with silyl enol ether **13** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and TsNMeSCF<sub>3</sub> **1b** (1.2 equiv. or 2.2 equiv. for bistrifluoromethanethiolation). Tube was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. Under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was cooled to -78°C, and TBAF 1M solution (in THF) (0.500 mL, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise via syringe. Conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. After completion<sup>a</sup>, the reaction was quenched with distilled water. Reaction

was warmed at room temperature and EtOAc (or Et<sub>2</sub>O for supposed volatile product) was added. The organic phase was washed with aqueous HCl 0.5M solution, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution, NaCl 1M solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was evaporated (in moderate vacuum 400 mbar at 20°C for supposed volatile product) and the crude residue was purified by flash chromatography (12g of silica gel, indicated solvent) to give the desired product.

<sup>a</sup> Tetrabutylammonium enolate form can be observed by <sup>19</sup>F NMR.

### 4.3.3 General procedure in acidic condition

#### Procedure for ketone compounds

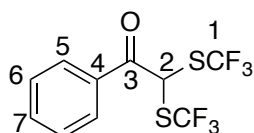
A 10 mL sealed tube equipped with a magnetic stirrer was charged with ketone **8** (0.50 mmol, 1.0 eq) and potentially NH<sub>4</sub>Cl in dry ACN followed by TsNMeSCF<sub>3</sub> (**1d**) (0.60 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 min., TMSCl was added and the reaction was stirred at 90°C for 18h. The conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. After completion, the reaction mixture was cooled to room temperature, the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by Flash Column Chromatography to afford the desired product.

#### Procedure for aldehyde compounds

A 10 mL sealed tube equipped with a magnetic stirrer was charged with aldehyde **8** (0.50 mmol, 1.0 eq) and potentially NH<sub>4</sub>Cl in dry ACN followed by TsNMeSCF<sub>3</sub> (**1d**) (0.60 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 min., TMSCl was added and the reaction was stirred at 50°C or 90°C for 18h. The conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. After completion, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water and pentane. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under vacuum. The residue was purified by Flash Column Chromatography to afford the desired product.

### 4.3.4 Synthesis of trifluoromethylthiolated carbonyl compounds

#### Synthesis of 1-phenyl-2,2-bis[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethanone (**9a**)



(Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/DCM : 9/1)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at 20°C)

Yellow pale oil.

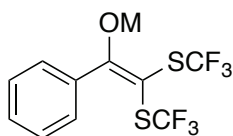
<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.97 (dq, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H<sub>5</sub>), 7.70 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H<sub>7</sub>), 7.56 (tt, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H<sub>6</sub>), 6.11 (s, 1H<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 189.5$  ( $\text{C}_3$ ),  $135.2$  ( $\text{C}_7$ ),  $132.3$  ( $\text{C}_4$ ),  $129.4$  ( $\text{C}_6$ ),  $129.3$  (q,  $J = 310$  Hz,  $\text{C}_1$ ),  $129.2$  ( $\text{C}_5$ ),  $50.1$  (q,  $J = 2$  Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -40.17$  (s, 6F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_6\text{OS}_2$ : C 37.50, H 1.89, S 35.59. Found: C 37.61, H 2.01, S 35.51.

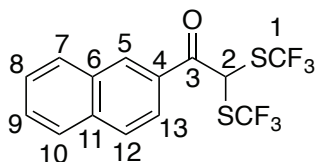
Enol form observed by  $^{19}\text{F}$  NMR:



Procedure A - M = Li,  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -49.20$  (s, 3F),  $-46.75$  (s, 3F).

Procedure C - M =  $\text{N}n\text{Bu}_4$ ,  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -50.10$  (s, 3F),  $-47.08$  (s, 3F).

### Synthesis of 1-(2-naphthyl)-2,2-bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]ethanone (9b)



(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/DCM : 9/1)

White solid (m.p:  $57^\circ\text{C}$ , calibration substance: azobenzol at  $68^\circ\text{C}$ )

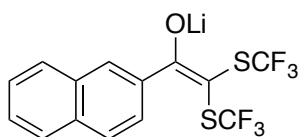
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 8.50$  (s,  $1\text{H}_5$ ),  $8.03$  (massif,  $4\text{H}_{7,10,12,13}$ ),  $7.69$  (dd,  $J = 6.8, 1.3$  Hz,  $1\text{H}_9$ ),  $7.62$  (dd,  $J = 6.8, 1.2$  Hz,  $1\text{H}_8$ ),  $6.28$  (s,  $1\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 189.5$  ( $\text{C}_3$ ),  $136.5$  ( $\text{C}_4$ ),  $132.4$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $131.5$  ( $\text{C}_5$ ),  $130.1$ ,  $129.9$ ,  $129.6$  ( $\text{C}_6$ ),  $129.5$ ,  $129.4$  (q,  $J = 308$  Hz,  $\text{C}_1$ ),  $128.1$ ,  $127.6$ ,  $124.1$ ,  $50.4$  (q,  $J = 4$  Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -40.09$  (s, 6F).

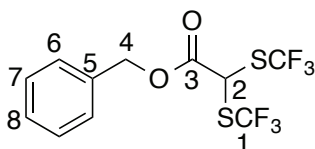
Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_6\text{OS}_2$ : C 45.41, H 2.18, S 17.32. Found: C 45.26, H 1.97, S 17.48.

Enol form observed by  $^{19}\text{F}$  NMR:



Procedure A -  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -48.92$  (s, 3F),  $-46.53$  (s, 3H).

### Synthesis of benzyl bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]acetate (9c)



(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/DCM : 9/1 to 8/2)

Colorless oil.

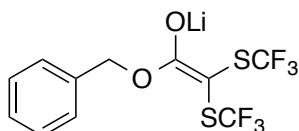
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7.43$ - $7.35$  (m,  $5\text{H}_{6,7,8}$ ),  $5.27$  (s,  $2\text{H}_4$ ),  $5.16$  (s,  $1\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 165.8$  ( $\text{C}_3$ ),  $134.0$  ( $\text{C}_5$ ),  $129.2$  ( $\text{C}_8$ ),  $128.9$  (q,  $J = 310$  Hz,  $\text{C}_1$ ),  $128.9$  ( $\text{C}_6$ ),  $128.7$  ( $\text{C}_7$ ),  $69.6$  ( $\text{C}_4$ ),  $46.8$  (q,  $J = 3$  Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -40.94$  (s, 6F).

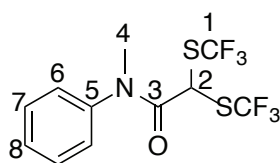
Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_2\text{S}_2$ : C 37.72, H 2.30, S 18.31. Found: C 37.92, H 2.43, S 18.03.

Enol form observed by  $^{19}\text{F}$  NMR:



Procedure A -  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -50.04$  (s, 3F),  $-49.89$  (s, 3H).

### Synthesis of N-methyl-N-phenyl-2,2-bis[(trifluoromethyl)sulfanyl]acetamide (9d)



(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 90/10)

Colorless oil.

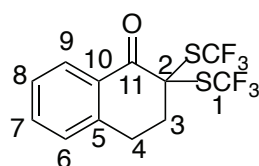
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7.55$ -  $7.44$  (m,  $3\text{H}_{6,8}$ ),  $7.32$ - $7.26$  (m,  $2\text{H}_7$ ),  $5.18$  (s,  $1\text{H}_2$ ),  $3.35$  (s,  $3\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 165.6$  ( $\text{C}_3$ ),  $142.2$  ( $\text{C}_5$ ),  $130.4$  ( $\text{C}_6$ ),  $129.5$  ( $\text{C}_8$ ),  $129.2$  (q,  $J = 312$  Hz,  $\text{C}_1$ ),  $127.0$  ( $\text{C}_7$ ),  $46.7$  (q,  $J = 3$  Hz,  $\text{C}_2$ ),  $38.3$  ( $\text{C}_4$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -41.24$  (s, 6F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_6\text{NOS}_2$ : C 37.82, H 2.60, N 4.01, S 18.36. Found: C 38.08, H 2.74, S 18.03.

### Synthesis of 2,2-bis[(trifluoromethyl)sulfanyl]-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (9e)



(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/DCM : 9/1)

Colorless oil.

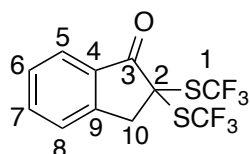
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 8.09$  (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz,  $1\text{H}_9$ ),  $7.59$  (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz,  $1\text{H}_8$ ),  $7.40$  (t,  $J = 7.5$  Hz,  $1\text{H}_7$ ),  $7.28$  (d,  $J = 7.7$  Hz,  $1\text{H}_6$ ),  $3.20$  (t,  $J = 6.2$  Hz,  $2\text{H}_3$ ),  $2.93$  (t,  $J = 6.3$  Hz,  $2\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 188.1$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $141.5$  ( $\text{C}_5$ ),  $135.0$  ( $\text{C}_7$ ),  $129.6$  ( $\text{C}_9$ ),  $129.2$  (q,  $J = 310$  Hz,  $\text{C}_1$ ),  $129.1$  ( $\text{C}_{10}$ ),  $128.7$  ( $\text{C}_6$ ),  $127.8$  ( $\text{C}_8$ ),  $68.0$  ( $\text{C}_2$ ),  $37.1$  (q,  $J = 2$  Hz,  $\text{C}_3$ ),  $26.9$  ( $\text{C}_4$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -36.72$  (s, 6F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_6\text{OS}_2$ : C 41.62, H 2.33, S 18.52. Found: C 41.85, H 2.67, S 18.88.

### Synthesis of 2,2-bis[(trifluoromethyl)sulfanyl]indan-1-one (9f)



(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/DCM : 9/1)

Colorless oil.

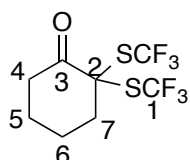
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.90 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.74 (td,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H<sub>6</sub>), 7.55-7.45 (m, 2H<sub>7,8</sub>), 3.92 (s, 2H<sub>10</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 194.3 (C<sub>3</sub>), 148.2 (C<sub>9</sub>), 137.0 (C<sub>6</sub>), 131.5 (C<sub>4</sub>), 129.3 (C<sub>7</sub>), 128.9 (q,  $J$  = 311 Hz, C<sub>1</sub>), 126.3 (C<sub>5</sub>), 126.2 (C<sub>8</sub>), 63.0 (C<sub>2</sub>), 44.1 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>10</sub>),

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -36.99 (s, 6F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>: C 39.76, H 1.82, S 19.30. Found: C 39.69, H 2.07, S 19.09.

### Synthesis of 2,2-bis[(trifluoromethyl)sulfanyl]cyclohexanone (9g)



(Eluent for flash chromatography: 100% pentane to pentane/DCM : 9/1)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at 20°C)

Colorless oil.

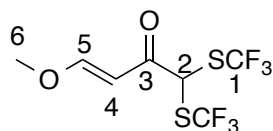
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 2.91 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H<sub>7</sub>), 2.64 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H<sub>4</sub>), 2.03-1.96 (m, 2H<sub>6</sub>), 1.95-1.89 (m, 2H<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 200.1 (C<sub>3</sub>), 129.3 (q,  $J$  = 310 Hz, C<sub>1</sub>), 70.4 (C<sub>2</sub>), 43.1 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>4</sub>), 36.7 (C<sub>7</sub>), 27.7 (C<sub>6</sub>), 22.5 (C<sub>5</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -36.99 (s, 6F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>: C 32.21, H 2.70, S 21.50. Found: C 32.49, H 2.75, S 21.12.

### Synthesis of (3E)-4-methoxy-1,1-bis[(trifluoromethyl)sulfanyl]but-3-en-2-one and (3E)-4-methoxy-1,1-bis[(trifluoromethyl)sulfanyl]buta-1,3-dien-2-ol (9b')



(Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/DCM : 95/5 to 9/1)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at 20°C)

Colorless oil.

\* Correspond to signals of enol form 10%.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.82 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.54 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H<sub>5</sub>\*), 7.48 (s, 1H\*, OH), 6.26 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H<sub>4</sub>\*), 5.82 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H<sub>4</sub>), 5.23 (s, 1H<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H<sub>6</sub>), 3.78 (s, 3H<sub>6</sub>\*).

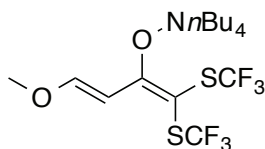


$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 187.7 ( $\text{C}_3$ ), 173.8 ( $\text{C}_3^*$ ), 167.3 ( $\text{C}_5$ ), 160.7( $\text{C}_5^*$ ), 129.8 (d,  $J$  = 305 Hz,  $\text{C}_1^*$ ), 129.3 (q,  $J$  = 305 Hz,  $\text{C}_1$ ), 119.1 ( $\text{C}_2^*$ ), 99.7 ( $\text{C}_4$ ), 96.1 ( $\text{C}_4^*$ ), 58.9 ( $\text{C}_6$ ), 57.8 ( $\text{C}_6^*$ ), 54.1 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -40.58 (s, 6F), -44.62\* (s, 3H), -45.92\* (s, 3H).

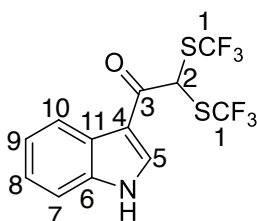
Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_2\text{S}_2$ : C 28.00, H 2.01, S 21.36. Found: C 27.75, H 2.20, S 21.14.

Enol form observed by  $^{19}\text{F}$  NMR:



Procedure C -  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -50.27 (s, 3F), -47.18 (s, 3F).

### Synthesis of 1-(1*H*-indol-3-yl)-2,2-bis-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethan-1-one (9I')



White solid (m.p: below 50°C)

(Eluent for flash column chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

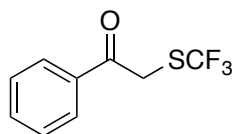
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.94 (s, 1 $\text{H}_{\text{NH}}$ ), 8.38–8.35 (m, 1 $\text{H}_{10}$ ), 8.00 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 $\text{H}_5$ ), 7.49–7.47 (m, 1 $\text{H}_7$ ), 7.37 (m, 2 $\text{H}_{8,9}$ ), 5.86 (s, 1 $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 183.9 ( $\text{C}_3$ ), 136.5 ( $\text{C}_6$ ), 132.1 ( $\text{C}_5$ ), 129.4 (q,  $J$  = 310 Hz,  $\text{C}_1$ ), 125.8 ( $\text{C}_4$ ), 125.0 ( $\text{C}_8$ ), 123.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 122.6 ( $\text{C}_9$ ), 113.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 111.8 ( $\text{C}_7$ ), 50.9 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_1$ )

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -40.57 (s, 6F).

Elemental Analysis calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_6\text{NOS}_2$ : C 40.11, H 1.96, S 17.85, N 3.90. Found: C 39.96, H 2.08, S 18.02, N 3.73

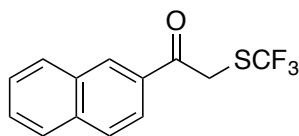
### Synthesis of 1-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethanone (10a)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.96 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.66 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.91 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[99]</sup>).

### Synthesis of 1-(naphthalen-2-yl)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethan-1-one (10b)

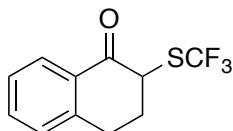


(Eluent for flash column chromatography: 100% Cyclohexane to Cyclohexane/DCM: 9/1 to 8/2).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.45 (s, 1H), 8.01-7.89 (m, 4H), 7.67-7.58 (m, 2H), 4.65 (s, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.81 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[99]</sup>).

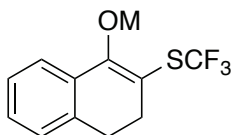
### Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (10e)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.05 (dd,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (td,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J$  = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 3.13 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -39.20 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[135]</sup>)

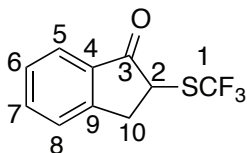
Enol form observed by  $^{19}\text{F}$  NMR:



Procedure A - M = Li,  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = - 43.84 (bs, 3F).

Procedure C - M = *n*Bu<sub>4</sub>, enol form was not detected by  $^{19}\text{F}$  NMR.

### Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]indan-1-one (10f)



(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/DCM : 9/1)

Colorless oil.

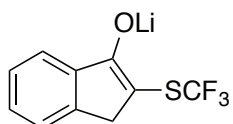
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.82 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.21 (td,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H<sub>6</sub>), 7.21-7.41 (m, 2H<sub>7,8</sub>), 4.25 (dd,  $J$  = 8.0, 4.6 Hz, 1H<sub>2</sub>), 3.80 (dd,  $J$  = 17.4, 7.9 Hz, 1H<sub>3</sub>), 3.37 (dd,  $J$  = 17.5, 4.6 Hz, 1H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 199.2 (C<sub>3</sub>), 151.8 (C<sub>9</sub>), 136.1 (C<sub>6</sub>), 134.7 (C<sub>4</sub>), 130.6 (q,  $J$  = 311 Hz, C<sub>1</sub>), 128.4 (C<sub>7</sub>), 126.5 (C<sub>8</sub>), 124.9 (C<sub>5</sub>), 47.7 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 36.2 (C<sub>10</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -39.99 (s, 3F).

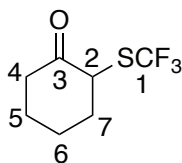
Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>OS: C 51.72, H 3.04, S 13.81. Found: C 51.60, H 2.79, S 13.52.

Enol form observed by  $^{19}\text{F}$  NMR:



Procedure A -  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -44.17$  (bs, 3F).

### Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]cyclohexanone (10g)



(Eluent for flash chromatography: 100% pentane to pentane/DCM : 9/1)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at 20°C)

Colorless oil.

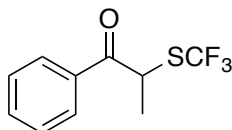
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 4.67$  (t,  $J = 6.5$  Hz,  $1\text{H}_2$ ),  $2.41$  (t,  $J = 7.0$  Hz,  $2\text{H}_4$ ),  $2.09$  (dt,  $J = 8.0, 6.6$  Hz  $2\text{H}_7$ ),  $1.74$ - $1.56$  (m,  $4\text{H}_{5,6}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 179.0$  ( $\text{C}_3$ ),  $129.6$  (q,  $J = 308$  Hz,  $\text{C}_1$ ),  $48.3$  (q,  $J = 2$  Hz,  $\text{C}_2$ ),  $37.2$  ( $\text{C}_7$ ),  $33.6$  ( $\text{C}_4$ ),  $25.9$  ( $\text{C}_6$ ),  $23.9$  ( $\text{C}_5$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -40.45$  (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{OS}$ : C 42.42, H 4.58, S 16.18. Found: C 42.69, H 4.79, S 16.35.

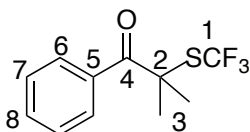
### Synthesis of 1-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propan-1-one (10h)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7.97$  (dq,  $J = 8.4, 1.2$ ,  $2\text{H}$ ),  $7.63$  (tt,  $J = 7.2, 1.2$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.52$  (tt,  $J(\text{H,H}) = 8.2, 1.4$ ,  $2\text{H}$ ),  $4.99$  (q,  $J = 7.0$  Hz,  $1\text{H}$ ),  $1.73$  (dd,  $J = 7.2, 0.6$  Hz,  $3\text{H}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -40.25$  (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[96]</sup>).

### Synthesis of 2-methyl-1-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propan-1-one (10i)



Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/DCM : 9/1 to 8/2)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at 20°C)

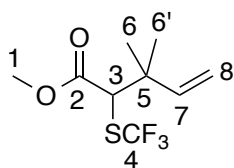
Pale yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 8.08$  (dq,  $J = 8.3$  Hz,  $1.2$  Hz,  $2\text{H}_6$ ),  $7.53$  (tt,  $J = 7.2, 1.8$  Hz,  $1\text{H}_8$ ),  $7.43$  (tt,  $J = 8.2, 1.4$  Hz,  $2\text{H}_7$ ),  $1.76$  (s,  $6\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 199.0$  ( $\text{C}_4$ ),  $135.6$  ( $\text{C}_5$ ),  $132.4$  ( $\text{C}_8$ ),  $129.8$  (q,  $J = 311$  Hz,  $\text{C}_1$ ),  $129.6$  ( $\text{C}_6$ ),  $128.3$  ( $\text{C}_7$ ),  $55.0$  ( $\text{C}_2$ ),  $22.8$  (q,  $J 1$  Hz,  $\text{C}_3$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -36.70$  (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{OS}$ : C 53.22, H 4.47, S 12.92. Found: C 53.37, H 4.59, S 12.83.

**Synthesis of methyl 3,3-dimethyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]pent-4-enoate (10j)**

(Eluent for flash chromatography: Pentane/DCM : 9/1 to 8/2)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at 20°C)

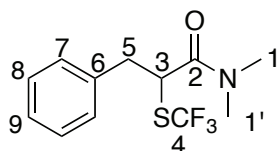
Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 5.90 (dd,  $J$  = 17.4, 10.7 Hz,  $1\text{H}_7$ ), 5.12 (dd,  $J$  = 10.5, 0.9 Hz,  $1\text{H}_8$ ), 5.09 (dd,  $J$  = 17.3, 0.9 Hz,  $1\text{H}_8$ ), 3.74 (s,  $3\text{H}_1$ ), 3.65 (s,  $1\text{H}_3$ ), 1.22 (s,  $3\text{H}_6$ ), 1.20 (s,  $3\text{H}_{6'}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 171.2 ( $\text{C}_2$ ), 142.2 ( $\text{C}_8$ ), 130.5 (q,  $J$  = 308 Hz,  $\text{C}_4$ ), 114.7 ( $\text{C}_7$ ), 55.8 (q,  $J$  = 3 Hz,  $\text{C}_3$ ), 52.6 ( $\text{C}_1$ ), 39.6 ( $\text{C}_5$ ), 25.5 ( $\text{C}_6$ ), 24.1 ( $\text{C}_{6'}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.16 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 44.62, H 5.41, S 13.24. Found: C 44.78, H 5.68, S 13.46.

**Synthesis of *N,N*-dimethyl-3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanamide (10k)**

(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1 to 8/2)

Pale yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.30-7.23 (m,  $3\text{H}_{7,9}$ ), 7.20-7.16 (m,  $2\text{H}_8$ ), 4.30 (dd,  $J$  = 10.9, 4.5 Hz,  $1\text{H}_3$ ), 3.36 (dd,  $J$  = 13.1, 10.9 Hz,  $1\text{H}_5$ ), 3.18 (dd,  $J$  = 13.1, 4.5 Hz,  $1\text{H}_5$ ), 2.84 (s,  $3\text{H}_1$ ), 2.56 (s,  $3\text{H}_{1'}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 169.4 ( $\text{C}_2$ ), 137.1 ( $\text{C}_6$ ), 131.0 (q,  $J$  = 307 Hz,  $\text{C}_4$ ), 129.2 ( $\text{C}_8$ ), 128.7 ( $\text{C}_7$ ), 127.4 ( $\text{C}_9$ ), 45.2 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_3$ ), 41.1 ( $\text{C}_5$ ), 37.3 ( $\text{C}_1$ ), 36.0 ( $\text{C}_{1'}$ ).

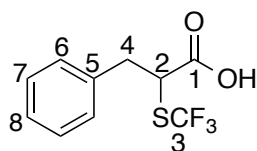
$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -40.90 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NOS}$ : C 51.97, H 5.09, N 5.05, S 11.56. Found: C 52.21, H 4.75, N 4.93, S 11.86.

**Synthesis of 3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanoic acid (10l)**

A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with 3-phenylpropanoic acid **8l** (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. Under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was cooled to 0°C, and LDA 2M solution (in THF/heptanes/ethylbenzene) (0.600 mL, 1.20 mmol, 2.4 equiv.) was added dropwise via syringe. After 1h of stirring at 0°C, a solution of  $\text{TsNMeSCF}_3$  **1d** (0.170 g, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) in dry THF (0.5 mL) was added dropwise at this temperature. Conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard. After completion, the reaction was quenched with distilled water. Reaction was

warmed at room temperature and EtOAc. The organic phase was washed with aqueous HCl 0.5M solution and dried over  $\text{MgSO}_4$ . After filtration, the solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash chromatography (12g of silica gel, 100% DCM to DCM/MeOH : 9/1 to 8/2) to give the desired product. 3-phenyl-2-((trifluoromethyl)thio)propanoic acid **7I** was obtained in mixture (3/2) with the 3-phenylpropanoic acid.

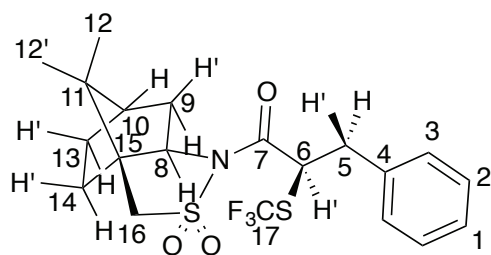


$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.34-7.20 (m,  $5\text{H}_{6,8,8}$ ), 4.04 (dd,  $J$  = 8.6, 6.5 Hz,  $1\text{H}_2$ ), 3.28 (dd,  $J$  = 14.2, 8.8 Hz,  $1\text{H}_4$ ), 3.15 (dd,  $J$  = 14.3, 6.5 Hz,  $1\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 175.5 ( $\text{C}_1$ ), 135.9 ( $\text{C}_5$ ), 130.0 (q,  $J$  = 309 Hz,  $\text{C}_3$ ), 129.2 ( $\text{C}_6$ ), 128.9 ( $\text{C}_7$ ), 127.7 ( $\text{C}_8$ ), 47.4 (q,  $J$  = 3 Hz,  $\text{C}_2$ ), 38.0 ( $\text{C}_4$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -40.55 (s, 3F).

### Synthesis of 8,8-dimethyl-1-{3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanoyl}hexahydro-3a,6-methano-2,1-benzisothiazole 2,2-dioxide (10m)



(Eluent for flash chromatography: cyclohexane/DCM : 9/1 to 8/2 to 6/4)

White solid (m.p: 180°C, calibration substance: benzanilid at 163°C)

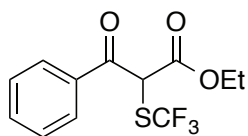
\*correspond to signals of the minor product. Quaternary carbon signal of  $\text{CF}_3$  of minor product is missing.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.35-7.22 (m,  $5\text{H}_{1,2,3}$ ,  $5\text{H}_{1^*,2^*,3^*}$ ), 4.79 (t,  $J$  = 8.3 Hz,  $1\text{H}_{6^*}$ ), 4.70 (dd,  $J$  = 8.7, 5.1 Hz,  $1\text{H}_6$ ), 3.93 (t,  $J$  = 6.4 Hz,  $1\text{H}_8$ ), 3.84 (m,  $1\text{H}_{8^*}$ ), 3.58-3.40 (m,  $3\text{H}_{16,16',5}$ ,  $3\text{H}_{16^*,16'^*,\text{H}5^*}$ ), 3.19 (dd,  $J$  = 13.3, 6.5 Hz,  $1\text{H}_{5^*}$ ), 2.91 (dd,  $J$  = 14.1, 10.5 Hz,  $1\text{H}_5$ ), 2.12-2.04 (m,  $2\text{H}_9,9'$ ), 2.02-1.95 (m,  $2\text{H}_{9^*,9'^*}$ ), 1.94 (m,  $3\text{H}_{13',14',10}$ ,  $2\text{H}_{13^*,14'^*}$ ), 1.77 (m,  $1\text{H}_{10^*}$ ), 1.45-1.25 (m,  $2\text{H}_{13,14}$ ,  $2\text{H}_{13^*,14^*}$ ), 1.13 (s,  $3\text{H}_{12}$ ), 0.97 (s,  $3\text{H}_{12}$ ), 0.89 (s,  $3\text{H}_{12^*}$ ), 0.67 (s,  $3\text{H}_{12^*}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 169.7 ( $\text{C}_7$ ), 168.4 ( $\text{C}_{7^*}$ ), 136.1 ( $\text{C}_4$ ), 135.6 ( $\text{C}_{4^*}$ ), 130.5 (q,  $J$  = 306 Hz,  $\text{C}_{17}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{3^*}$ ), 129.6 ( $\text{C}_3$ ), 128.7 ( $\text{C}_2$ ), 128.6 ( $\text{C}_{2^*}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{1^*}$ ), 127.4 ( $\text{C}_1$ ), 65.4 ( $\text{C}_8, \text{C}_{8^*}$ ), 53.0 ( $\text{C}_{16}$ ), 52.8 ( $\text{C}_{16^*}$ ), 48.9 ( $\text{C}_{15}$ ), 45.6 ( $\text{C}_{15^*}$ ), 48.2 ( $\text{C}_6, \text{C}_{6^*}$ ), 48.0, ( $\text{C}_{11}$ ), 47.8 ( $\text{C}_{11^*}$ ), 44.6 ( $\text{C}_{10}, \text{C}_{10^*}$ ), 40.8 ( $\text{C}_{5^*}$ ), 38.1 ( $\text{C}_{9^*}$ ), 37.9 ( $\text{C}_9$ ), 37.3 ( $\text{C}_5$ ), 33.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 32.9 ( $\text{C}_{13^*}$ ), 26.57 ( $\text{C}_{14}$ ), 26.45 ( $\text{C}_{14^*}$ ), 20.6 ( $\text{C}_{12^*}$ ), 20.4 ( $\text{C}_{12}$ ), 20.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 19.9 ( $\text{C}_{12}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = - 39.80 (s, 3F), -40.08 (s, 3F\*).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ : C 53.67, H 5.41, N 3.13, S 14.33. Found: C 53.59, H 5.16, N 2.75, S 14.23.

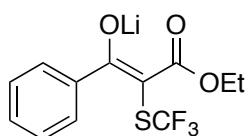
**Synthesis of ethyl 3-oxo-3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanoate and ethyl (2E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]acrylate (10n)**


\* Correspond to signals of enol form.

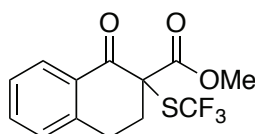
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 14.55 (s, 1H\*, enol OH), 8.03 (dq,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.66 (tt,  $J$  = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H\*), 7.54-7.41 (m, 2H, 3H\*), 5.63 (s, 1H), 4.39 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H\*), 4.23 (m, 2H), 1.39 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H\*), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H\*).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -45.25\* (s, 3F), -40.55 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[138]</sup>).

Enol form observed by  $^{19}\text{F}$  NMR:

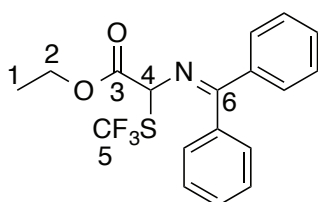


Procedure A and B -  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -48.33 (bs, 3F).

**Synthesis of methyl 1-oxo-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (7o)**


$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.03 (dd,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (td,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -36.15 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[138]</sup>).

**Synthesis of ethyl [(diphenylmethylene)amino][(trifluoromethyl)sulfanyl]acetate (10p)**


(Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 95/5)

Product was isolated in mixture with benzophenone (30%) which cannot be separated.

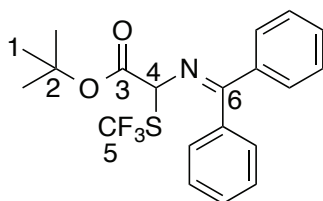
Pale orange oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.69-7.66 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.66 (s, 1H<sub>4</sub>), 4.33-4.24 (m, 2H<sub>2</sub>), 1.32 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H<sub>1</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 174.0 (C<sub>6</sub>), 167.0 (C<sub>3</sub>), 138.6, 134.5, 131.5 (2C), 130.3 (q,  $J$  = 307 Hz, C<sub>5</sub>), 130.2, 129.7, 129.5, 128.7, 128.3, 128.2, 67.5 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>4</sub>), 63.1 (C<sub>2</sub>), 14.1 (C<sub>1</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -39.35$  (s, 3F).

### Synthesis of *tert*-butyl [(diphenylmethylene)amino][(trifluoromethyl)sulfanyl]acetate (10q)



(Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 95/5)

Product was isolated in mixture with benzophenone (35%) which cannot be separated.

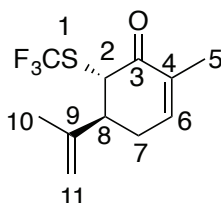
Pale orange oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7.71$ -7.68 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.57 (s, 1H<sub>4</sub>), 1.51 (s, 9H<sub>1</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 173.7$  (C<sub>6</sub>), 169.5 (C<sub>3</sub>), 139.0, 134.8, 131.3 (2C), 130.3 (q,  $J = 307$  Hz, C<sub>5</sub>), 130.1, 129.6, 129.5, 128.7, 128.3, 128.2, 83.9 (C<sub>2</sub>), 66.5 (q,  $J = 2$  Hz, C<sub>4</sub>), 28.0 (C<sub>1</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -39.39$  (s, 3F).

### Synthesis of (5S,6S)-5-isopropenyl-2-methyl-6-[(trifluoromethyl)sulfanyl]cyclohex-2-en-1-one (10r)



(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/DCM : 9/1 to 8/2)

Colorless oil.

\*Correspond to signals of minor product: cis isomer

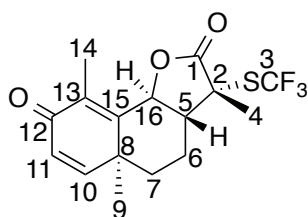
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7.70$  (m, 1H<sub>6</sub>, 1H<sub>6</sub>\*), 5.04 (s, 1H<sub>11</sub>), 4.92 (s, 1H<sub>11</sub>\*), 4.81 (m, 1H<sub>11</sub>, 1H<sub>11</sub>\*), 4.07 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H<sub>2</sub>), 3.93 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H<sub>2</sub>\*), 3.04 (m, 1H<sub>8</sub>), 2.91 (m, 1H<sub>8</sub>\*), 2.57 (m, 2H<sub>7</sub>\*), 2.46 (m, 2H<sub>7</sub>), 1.85 (m, 3H<sub>5</sub>), 1.83 (m, 3H<sub>5</sub>\*), 1.79 (s, 3H<sub>10</sub>), 1.78 (s, 3H<sub>10</sub>\*).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 194.4$  (C<sub>3</sub>), 192.7 (C<sub>3</sub>\*), 143.4 (C<sub>9</sub>\*), 143.3 (C<sub>6</sub>\*), 143.1 (C<sub>9</sub>), 142.1 (C<sub>6</sub>), 134.9 (C<sub>4</sub>\*), 133.7 (C<sub>4</sub>), 130.4 (q,  $J = 309$  Hz, C<sub>1</sub>), 130.4 (q,  $J = 309$  Hz, C<sub>1</sub>\*), 52.6 (C<sub>2</sub>\*), 50.4 (C<sub>2</sub>), 47.7 (C<sub>8</sub>\*), 44.8 (C<sub>8</sub>), 29.4 (C<sub>7</sub>\*), 27.5 (C<sub>7</sub>), 21.7 (C<sub>10</sub>), 19.5 (C<sub>10</sub>\*), 16.4 (C<sub>5</sub>\*), 16.3 (C<sub>5</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -38.92$ (s, 3F), -39.4 (s, 3F\*).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>OS: C 52.37, H 5.99, S 12.71. Found: C 52.49, H 6.11, S 12.92.

### Synthesis of (3R,3aR,5aS,9bS)-3,5a,9-trimethyl-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-3a,5,5a,9b-tetrahydronaphtho[1,2-b]furan-2,8(3H,4H)-dione (10s)



(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to cyclohexane/acetone : 95/5 to 9/1 to 8/2)

White solid (m.p: 146°C, calibration substance: phenacetin at 134°C)

Only the major product was described.

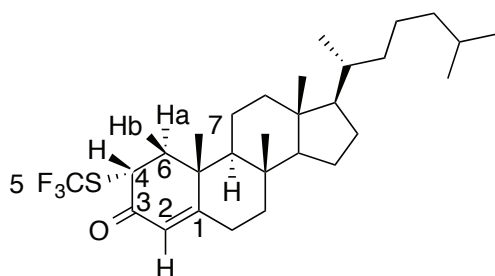
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 6.67 (d,  $J$  = 9.9 Hz,  $1\text{H}_{10}$ ), 6.26 (d,  $J$  = 9.9 Hz,  $1\text{H}_{11}$ ), 5.27 (dq, d,  $J$  = 11.4, 1.4 Hz,  $1\text{H}_{16}$ ), 2.20-2.10 (m,  $1\text{H}_5$ ), 2.10 (s,  $3\text{H}_{14}$ ), 1.97-1.86 (m,  $2\text{H}_{6,7}$ ), 1.84-1.73 (m,  $1\text{H}_{7'}$ ), 1.74 (s,  $3\text{H}_4$ ), 1.51 (td,  $J$  = 12.9, 4.9 Hz,  $1\text{H}_6$ ), 1.33 (s,  $3\text{H}_9$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 186.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 172.0 ( $\text{C}_1$ ), 154.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 149.8 ( $\text{C}_{15}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 129.2 (q,  $J$  = 306 Hz,  $\text{C}_3$ ), 126.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 79.0 ( $\text{C}_{16}$ ), 57.9 ( $\text{C}_5$ ), 52.3 ( $\text{C}_2$ ), 41.2 ( $\text{C}_8$ ), 37.2 ( $\text{C}_6$ ), 25.1 ( $\text{C}_9$ ), 23.3 (q,  $J$  = 1 Hz,  $\text{C}_4$ ), 19.0 ( $\text{C}_7$ ), 11.2 ( $\text{C}_{14}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -35.23 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ : C 55.48, H 4.95, S 9.26. Found: C 55.25, H 4.77, S 8.95.

### Synthesis of (2a)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]cholest-4-en-3-one (10t)



(Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/DCM : 9/1 to 8/2 to 7/3)

Beige oil.

\*correspond to signals of the minor product. Signals of minor product were not identify for the steroidskeleton.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 5.82 (d,  $J$  = 1.3 Hz,  $1\text{H}_{2*}$ ), 5.80 (d,  $J$  = 1.4 Hz,  $1\text{H}_2$ ), 4.27 (dd,  $J$  = 14.5, 4.6Hz,  $1\text{H}_4$ ), 4.13 (dd,  $J$  = 11.1, 4.7Hz,  $1\text{H}_{4*}$ ), 2.54 (m,  $1\text{H}_{6b*}$ ), 2.50 (dd,  $J$  = 13.2, 4.7 Hz,  $1\text{H}_{6b}$ ), 2.43-2.34 (m,  $1\text{H}$ ,  $1\text{H}_*$ ), 2.32-2.27 (m,  $1\text{H}$ ), 2.23 (m,  $1\text{H}_*$ ), 2.07-2.03 (m,  $1\text{H}$ ,  $1\text{H}_*$ ), 1.93 (t,  $J$  = 14.0 Hz,  $1\text{H}_{6a}$ ), 1.88-1.80 (m,  $2\text{H}$ ,  $2\text{H}_*$ ), 1.64-0.93 (m,  $19\text{H}$ ,  $22\text{H}_*$ ), 1.25 (s,  $3\text{H}_7$ ), 0.9 (d,  $J$  = 6.6 Hz,  $3\text{H}$ ,  $3\text{H}_*$ ), 0.86 (dd,  $J$  = 6.5 Hz, 2.4 Hz,  $6\text{H}$ ,  $6\text{H}_*$ ), 0.71 (s,  $3\text{H}$ ,  $3\text{H}_*$ ).

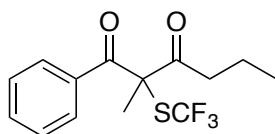
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 192.6 ( $\text{C}_{3*}$ ), 192.4 ( $\text{C}_3$ ), 173.5( $\text{C}_{1*}$ ), 172.3( $\text{C}_1$ ), 131.1 (q,  $J$  = 307 Hz,  $\text{C}_5$ ), 122.0 ( $\text{C}_2$ ), 120.7 ( $\text{C}_{2*}$ ), 56.2, 55.8, 54.1, 51.3, 49.2 ( $\text{C}_4$ ), 47.2 ( $\text{C}_{4*}$ ), 44.9, 42.9, 42.5, 40.9, 40.8\*, 40.6, 39.6, 39.5, 36.2, 35.8, 35.7, 35.4, 34.5, 33.2\*, 32.8, 32.1, 28.3, 28.2, 28.1, 27.0, 24.3, 23.9, 22.9, 22.7, 22.4, 22.0, 20.9, 18.7 ( $\text{C}_7$ ), 17.4, 14.3, 12.2, 12.1.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -38.61 (s, 3F), -39.28 (s, 3F\*).



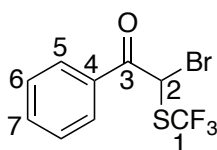
Elemental analysis calcd (%) for  $C_{28}H_{43}F_3OS$ : C 69.38, H 8.94, S 6.62. Found: C 69,20, H 9,07, S 6,34.

### Synthesis of ethyl 2-methyl-3-oxo-3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanoate (10v)



$^{19}F$  NMR:  $\delta = -37.5$  (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[138]</sup>).

### Synthesis of 2-bromo-1-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethanone (10z)



(Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/DCM : 9/1 to 8/2)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at 20°C)

Pale yellows oil.

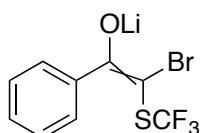
$^1H$  NMR:  $\delta = 8.03$  (dq,  $J = 8.2$  1.3 Hz, 2H<sub>5</sub>), 7.68 (tt,  $J = 7.3$ , 1.5 Hz, 1H<sub>7</sub>), 7.54 (tt,  $J = 8.5$ , 1.4 Hz, 2H<sub>6</sub>), 6.68 (s, 1H<sub>2</sub>).

$^{13}C$  NMR:  $\delta = 187.9$  (C<sub>3</sub>), 135.1 (C<sub>7</sub>), 131.5 (C<sub>4</sub>), 129.7 (q,  $J = 306$  Hz, C<sub>1</sub>), 129.6 (C<sub>5</sub>), 129.3 (C<sub>6</sub>), 48.0 (q,  $J = 3$  Hz, C<sub>2</sub>).

$^{19}F$  NMR:  $\delta = -41.04$  (s, 3F).

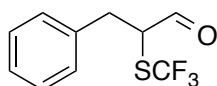
Elemental analysis calcd (%) for  $C_9H_6BrF_3OS$ : C 36.14, H 2.02, S 10.72. Found: C , H , S .

Enol form observed by  $^{19}F$  NMR:



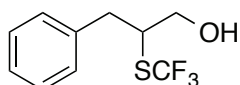
Procedure A -  $^{19}F$  NMR:  $\delta = -49.02$  (s, 3F).

### Synthesis of 3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanal (10c')



$^{19}F$  NMR:  $\delta = -39.36$  (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[138]</sup>)

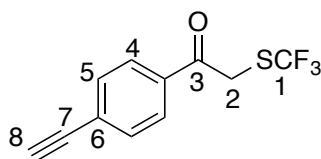
Due to difficulties of isolation of **5a**, crude product has been directly reduced into corresponding alcohol following the procedure recording the literature <sup>[138]</sup>.



$^1H$  NMR:  $\delta = 7.28$ -7.22 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 3.71-7.61 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 1.89 (s, 1H, OH).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -39.80$  (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[138]</sup>)

### Synthesis of 1-(4-ethynylphenyl)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethan-1-one (10g')



Pale yellow solid (m.p: below to 50°C)

(Eluent for flash column chromatography: Pentane/DCM: 9/1)

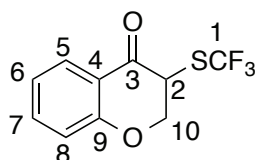
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H<sub>5</sub>), 4.50 (s, 2H<sub>2</sub>), 3.31 (s, 1H<sub>8</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 191.4$  (C<sub>3</sub>), 134.4 (C<sub>q</sub>), 132.7 (C<sub>5</sub>), 130.7 (q,  $J = 306$  Hz, C<sub>1</sub>), 128.4 (C<sub>4</sub>), 128.3 (C<sub>6</sub>), 82.5 (C<sub>7</sub>), 81.5 (C<sub>8</sub>), 38.5 (q,  $J = 2$  Hz, C<sub>2</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -41.41$  (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>OS: C 54.10, H 2.89, S 13.13. Found: C 54.21, H 3.10, S 13.26.

### Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-one (10i')



White solid (m.p: 48°C, calibration substance: azobenzol at 68.0°C).

(Eluent for flash chromatography: 100% Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc: 96/4).

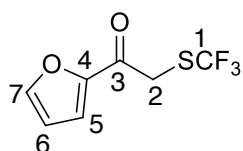
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7.92$  (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.54 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.8$  Hz, 1H<sub>7</sub>), 7.09 (ddd,  $J = 8.0, 7.2, 0.8$  Hz, 1H<sub>6</sub>), 7.01 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H<sub>8</sub>), 4.79 (dd,  $J = 11.3, 4.3$  Hz, 1H<sub>2</sub>), 4.52 (dd,  $J = 11.3, 10.0$  Hz, 1H<sub>10a</sub>), 4.42 (dd,  $J = 10.0, 4.3$  Hz, 1H<sub>10b</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta = 186.4$  (C<sub>3</sub>), 161.1 (C<sub>9</sub>), 137.0 (C<sub>7</sub>), 130.3 (q,  $J = 308$  Hz, C<sub>1</sub>), 128.1 (C<sub>5</sub>), 122.4 (C<sub>6</sub>), 119.8 (C<sub>4</sub>), 118.0 (C<sub>8</sub>), 70.7 (C<sub>10</sub>), 48.0 (q,  $J = 1$  Hz, C<sub>2</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -38.80$  (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C 48.39, H 2.84, S 12.92. Found: C 48.55, H 2.98, S 13.28.

### Synthesis of 1-(furan-2-yl)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethan-1-one (10m')



(Eluent for flash column chromatography: Pentane/DCM: From 9/1 to 8/2)

(The solvent was evaporated under a moderate vacuum of 400 mbar at 20°C).

Colorless oil

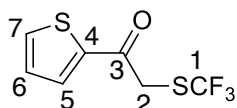
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.64 (dd,  $J$  = 1.7, 0.8 Hz,  $1\text{H}_5$ ), 7.32 (dd,  $J$  = 3.6, 0.8 Hz,  $1\text{H}_7$ ), 6.61 (dd,  $J$  = 3.7, 1.7 Hz,  $1\text{H}_6$ ), 4.27 (s,  $2\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 181.2 ( $\text{C}_3$ ), 151.1 ( $\text{C}_4$ ), 147.4 ( $\text{C}_7$ ), 130.6 (q,  $J$  = 306 Hz,  $\text{C}_1$ ), 118.8 ( $\text{C}_5$ ), 113.1 ( $\text{C}_6$ ), 36.7 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.59 (s, 3F).

Elemental Analysis calcd (%) for  $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 40.00, H 2.40, S 15.25. Found: C 40.25, H 2.68, S 15.37.

### Synthesis of 1-(thiophen-2-yl)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethan-1-one (10n')



(Eluent for flash column chromatography: Pentane/DCM: 9/1).

White solid (m.p: 56°C, calibration substance: Azobenzil at 68°C).

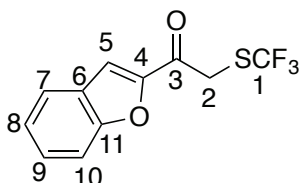
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.78 (dd,  $J$  = 3.9, 1.1 Hz,  $1\text{H}_4$ ), 7.75 (dd,  $J$  = 4.9, 1.1 Hz,  $1\text{H}_7$ ), 7.18 (dd,  $J$  = 5.0, 3.8 Hz,  $1\text{H}_6$ ), 4.36 (s,  $2\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 184.9 ( $\text{C}_3$ ), 141.4 ( $\text{C}_4$ ), 135.5 ( $\text{C}_7$ ), 133.4 ( $\text{C}_5$ ), 130.6 (q,  $J$  = 306.7 Hz,  $\text{C}_1$ ), 128.64 ( $\text{C}_6$ ), 37.74 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.51 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{OS}_2$ : C 37.16, H 2.23, S 28.34. Found: C 37.30, H 2.35, S 28.20.

### Synthesis of 1-(benzofuran-2-yl)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethan-1-one (10o')



Pale yellow solid (m.p: 46°C, calibration substance: 68°C)

(Eluent for flash column chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

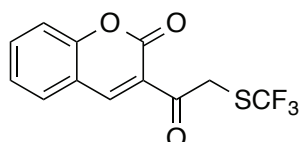
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.73 – 7.71 (m,  $1\text{H}_7$ ), 7.62 (d,  $J$  = 1.0 Hz,  $1\text{H}_5$ ), 7.59 – 7.56 (m,  $1\text{H}_{10}$ ), 7.52 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.0, 1.3 Hz,  $1\text{H}_9$ ), 7.34 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 1.1 Hz,  $1\text{H}_8$ ), 4.39 (s,  $2\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 183.2 ( $\text{C}_3$ ), 155.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 150.7 ( $\text{C}_4$ ), 130.5 (q,  $J$  = 307 Hz,  $\text{C}_1$ ), 129.2 ( $\text{C}_9$ ), 126.9 ( $\text{C}_6$ ), 124.5 ( $\text{C}_8$ ), 123.7 ( $\text{C}_7$ ), 114.4 ( $\text{C}_5$ ), 112.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 37.1 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.47 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%)  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 50.77, H 2.71, S 12.32. Found: C 50.83, H 2.84, S 12.57.

### Synthesis of 3-(2-((trifluoromethyl)sulfanyl)acetyl)-2H-chromen-2-one (10p')

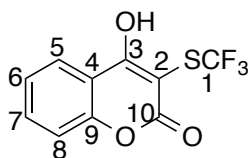


(Eluent for flash chromatography: cyclohexane/EtOAc: 8/2 to 7/3).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.66 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.47 (s, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.55 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[96]</sup>)

### Synthesis of 4-hydroxy-3-((trifluoromethyl)sulfanyl)-2H-chromen-2-one (10q')



(Eluent for flash chromatography: DCM/MeOH/TEA: 95/3/2. After removal of solvents under vacuum, the residue in DCM is washed with HCl 1N).

White solid (m.p: 129°C, calibration substance: phenacetin at 134.5°C).

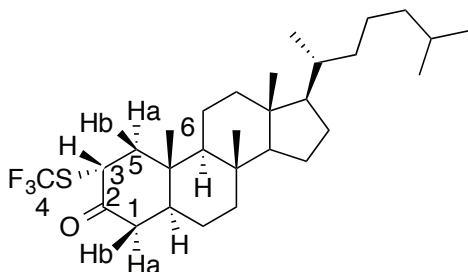
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.98 (dd,  $J$  = 8.2, 1.6 Hz, 1H<sub>8</sub>), 7.70 (ddd,  $J$  = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H<sub>6</sub>), 7.40-7.36 (m, 2H<sub>7,5</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 169.9 (C<sub>3</sub>), 160.8 (C<sub>10</sub>), 154.1 (C<sub>9</sub>), 135.4 (C<sub>6</sub>), 128.6 (q,  $J$  = 313 Hz, C<sub>1</sub>), 125.1 (C<sub>8</sub>), 124.9 (C<sub>7</sub>), 117.3 (C<sub>5</sub>), 113.8 (C<sub>4</sub>), 89.3 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>2</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -42.14 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C 45.81, H 1.92, S 12.23. Found: C 45.92, H 2.16, S 12.55.

### Synthesis of (2R,5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-((R)-6-methylheptan-2-yl)-2-((trifluoromethyl)sulfanyl)hexadecahydro-3H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (10t')



White solid (m.p: 78°C, calibration substance: azobenzol at 68.0°C).

(Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/DCM: 85/15 to 80/20).

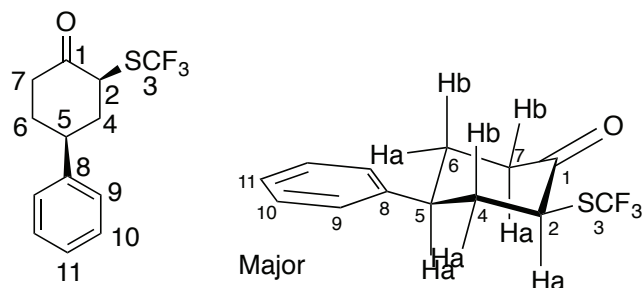
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 4.22 (dd,  $J$  = 13.2, 6.1 Hz, 1H<sub>3</sub>), 2.54 (dd,  $J$  = 13.2, 6.1 Hz, 1H<sub>5b</sub>), 2.45 (t,  $J$  = 13.9 Hz, 1H<sub>1b</sub>), 2.29 (dd,  $J$  = 13.9, 3.7 Hz, 1H<sub>1a</sub>), 2.00 (dt,  $J$  = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.71 (dq,  $J$  = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 1.63-1.23 (m, 13H), 1.17-0.94 (m, 9H), 1.11 (s, 3H<sub>6</sub>), 0.89 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (dd,  $J$  = 6.6, 1.9 Hz, 6H), 0.81-0.73 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 204.2 (C<sub>2</sub>), 131.1 (q,  $J$  = 307 Hz, C<sub>4</sub>), 56.3, 56.2, 53.7, 52.6 (C<sub>3</sub>), 49.0 (C<sub>5</sub>), 48.1, 44.6 (C<sub>1</sub>), 42.7, 39.8, 39.6, 37.7, 36.3, 35.9, 35.2, 31.7, 28.8, 28.3, 28.2, 24.3, 24.0, 23.0, 22.7, 21.7, 18.8, 12.3 (C<sub>6</sub>), 12.2.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -38.83 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>OS: C 69.10, H 9.32, S 6.59. Found: C 69.26, H 9.40, S 6.45.

### Synthesis of (trans)-4-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]cyclohexan-1-one and (cis)-4-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]cyclohexan-1-one (10u')



80% of cis product

Colorless oil.

(Eluent for flash chromatography: 100% Cyclohexane to Cyclohexane/DCM: 9/1 to 8/2).

\* Correspond to signals of minor compound (trans).

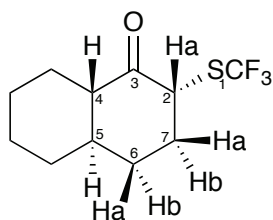
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.29-7.23 (m, 2H<sub>9</sub>, 2H<sub>9\*</sub>), 7.19-7.13 (m, 3H<sub>9,10</sub>, 3H<sub>9\*,10\*</sub>), 4.30 (dd,  $J$  = 13.1, 5.8 Hz, 1H<sub>2a</sub>), 3.91 (ddd,  $J$  = 5.05, 3.6, 1.6 Hz, 1H<sub>2\*</sub>), 3.13 (tt,  $J$  = 12.7, 3.6 Hz, 1H<sub>5a</sub>), 3.09 (m, 1H<sub>5\*</sub>), 3.00 (ddd,  $J$  = 14.3, 12.9, 5.9 Hz, 1H<sub>7\*</sub>), 2.67 (ddt,  $J$  = 13.1, 6.4, 3.2 Hz, 2H<sub>7</sub>), 2.63-2.56 (m, 1H<sub>4b</sub>), 2.50-2.36 (m, 2H<sub>4\*</sub>), 2.35-2.25 (m, 1H<sub>7\*</sub>), 2.24-2.14 (m, 1H<sub>6a</sub>, 1H<sub>6\*</sub>), 2.08 (t,  $J$  = 13.1 Hz, 1H<sub>4a</sub>), 2.00-1.82 (m, 1H<sub>6b</sub>, 1H<sub>6\*</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 205.8 (C<sub>1\*</sub>), 203.9 (C<sub>1</sub>), 142.9 (C<sub>8</sub>), 142.7 (C<sub>8\*</sub>), 131.0 (q,  $J$  = 306.5 Hz, C<sub>3</sub>), 130.0\* (2C<sub>9\*</sub>), 129.8 (q,  $J$  = 306.1 Hz, C<sub>1\*</sub>), 128.9 (C<sub>9</sub>), 127.2 (C<sub>11</sub>), 127.1 (C<sub>11\*</sub>), 126.8 (C<sub>10</sub>), 126.7 (C<sub>9\*</sub>), 54.8 (q,  $J$  = 1.9 Hz, C<sub>2</sub>), 50.0 (q,  $J$  = 1.6 Hz, C<sub>2</sub>), 43.8 (C<sub>4</sub>), 43.5 (C<sub>5</sub>), 41.3 (C<sub>7</sub>), 39.8 (C<sub>4\*</sub>), 38.9 (C<sub>5\*</sub>), 36.8 (C<sub>7\*</sub>), 34.5 (C<sub>6</sub>), 34.0. (C<sub>6\*</sub>)

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -38.72 (s, 3F), -39.89 (s, 3F\*).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>OS: C 56.92, H 4.78, S 11.69. Found: C 57.16, H 5.07, S 11.82.

### Synthesis of (2R,4aR,8aS)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-decahydronaphthalen-1-one (10v')



White solid (m.p: 65°C, calibration substance: azobenzol at 68.0°C).

(Eluent for flash chromatography: cyclohexane/DCM: 90/10 to 85/15).

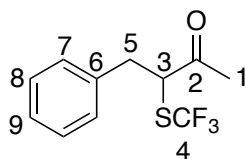
$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 4.17 (ddd,  $J$  = 12.8, 6.0, 1.3 Hz, 1H<sub>2a</sub>), 2.62-2.57 (m, 1H<sub>7a</sub>), 2.11 (tdd,  $J$  = 11.5, 3.2, 1.3 Hz, 1H<sub>4</sub>), 1.91-1.85 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta$  = 205.7 (C<sub>3</sub>), 131.2 (q,  $J$  = 306 Hz, C<sub>1</sub>), 55.4 (q,  $J$  = 1 Hz, C<sub>2</sub>), 55.3 (C<sub>4</sub>), 45.4 (C<sub>5</sub>), 36.6 (C<sub>7</sub>), 34.0, 32.9, 25.5, 25.3, 25.0.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -38.87 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $C_{11}H_{15}F_3OS$ : C 52.37, H 5.99, S 12.71. Found: C 52.56, H 6.35, S 12.55.

### Synthesis of 4-phenyl-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]butan-2-one (**10r'a**)



Colorless oil.

(Eluent for flash chromatography: 100% Cyclohexane to Cyclohexane/DCM: 9/1 to 8/2).

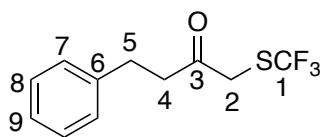
$^1H$  NMR:  $\delta$  = 7.31-7.20 (m,  $3H_{8,9}$ ), 7.17-7.12 (m,  $2H_7$ ), 4.00 (dd,  $J$  = 8.9, 6.5 Hz,  $1H_3$ ), 3.23 (dd,  $J$  = 14.0, 8.9 Hz,  $1H_{5b}$ ), 3.05 (dd,  $J$  = 14.0 Hz, 6.4 Hz,  $1H_{5a}$ ), 2.15 (s,  $3H_1$ ).

$^{13}C$  NMR:  $\delta$  = 203.7 ( $C_2$ ), 136.7 ( $C_6$ ), 130.3 (q,  $J$  = 307 Hz,  $C_4$ ), 129.2 ( $C_7$ ), 128.9 ( $C_8$ ), 127.5 ( $C_9$ ), 54.0 (q,  $J$  = 2 Hz,  $C_3$ ), 37.7 ( $C_5$ ), 28.3 ( $C_1$ ).

$^{19}F$  NMR:  $\delta$  = -39.93 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $C_{11}H_{11}F_3OS$ : C 53.22, H 4.47, S 12.91. Found: C 53.50, H 4.66, S 12.98.

### Synthesis of 4-phenyl-1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]butan-2-one (**10r'b**)



(Eluent for flash chromatography: 100% Cyclohexane to Cyclohexane/DCM: 9/1 to 8/2).

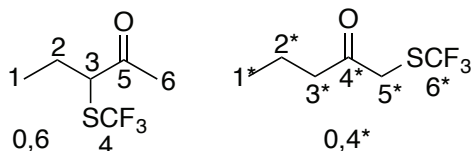
Isolated in mixture with **10r'a**.

$^1H$  NMR:  $\delta$  = 7.32-7.16 (m,  $5H_{7,8,9}$ ), 3.75 (s,  $2H_2$ ), 2.95 (m,  $4H_{4,5}$ ).

$^{13}C$  NMR:  $\delta$  = 202.1 ( $C_3$ ), 140.3 ( $C_6$ ), 130.5 (q,  $J$  = 308 Hz,  $C_1$ ), 128.8 ( $C_7$ ), 128.4 ( $C_8$ ), 126.6 ( $C_9$ ), 42.9 ( $C_4$ ), 40.3 (q,  $J$  = 2 Hz,  $C_2$ ), 29.85 ( $C_5$ ).

$^{19}F$  NMR:  $\delta$  = -41.65 (s, 3F).

### Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]pentan-2-one (**10s'b**) and 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]pentan-2-one (**10s'a**)



Colorless oil.

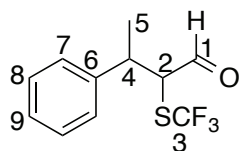
(Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/DCM: 9/1 to 8/2). (The solvent was evaporated under a moderate vacuum of 400 mbar at 20°C). \* Correspond to signals of **3sb**.

$^1H$  NMR:  $\delta$  = 3.80 (s,  $2H_{5*}$ ), 3.73 (t,  $J$  = 7.2 Hz,  $1H_3$ ), 2.56 (t,  $J$  = 7.3 Hz,  $2H_{3*}$ ), 2.31 (s,  $3H_6$ ), 1.95 (dq,  $J$  = 14.5, 7.32, 1.0 Hz,  $1H_{4a}$ ), 1.82 (dp,  $J$  = 14.5, 7.4 Hz,  $1H_{4b}$ ), 1.66 (h,  $J$  = 7.3 Hz,  $2H_{2*}$ ), 1.03 (t,  $J$  = 7.3 Hz,  $3H_1$ ), 0.94 (t,  $J$  = 7.4 Hz,  $3H_{1*}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 204.3 ( $\text{C}_5$ ), 202.9 ( $\text{C}_4^*$ ), 130.5 (q,  $J$  = 306 Hz,  $\text{C}_6^*$ ), 130.3 (q,  $J$  = 308 Hz,  $\text{C}_4$ ), 55.1 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_3$ ), 43.2 ( $\text{C}_3^*$ ), 40.2 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_5^*$ ), 26.8 ( $\text{C}_6$ ), 24.4 ( $\text{C}_2$ ), 17.3 ( $\text{C}_2^*$ ), 13.7 ( $\text{C}_1^*$ ), 11.4 ( $\text{C}_1$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -40.01 (s, 3F), -41.70 (s, 3F\*).

### Synthesis of 3-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]butanal (10u')



Colorless liquid.

(Eluent for flash column chromatography: Pentane/DCM: 85/15)

The two diastereoisomers were impossible to separate (Cis/trans : 50/50). Peaks corresponding to one diastereoisomer are marked with \*.

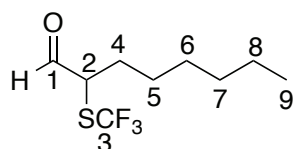
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 9.51 (dd,  $J$  = 4.1, 1.0 Hz,  $1\text{H}_1$ ), 9.41 (dd,  $J$  = 4.1, 0.9 Hz,  $1\text{H}_1^*$ ), 7.38 – 7.27 (m,  $3\text{H}_{8,9}$ ,  $3\text{H}_{8,9}^*$ ), 7.24 – 7.20 (m,  $2\text{H}_7$ ,  $2\text{H}_7^*$ ), 3.89 (dd,  $J$  = 8.1, 4.1 Hz,  $1\text{H}_2$ ), 3.86 (dd,  $J$  = 8.1, 4.1 Hz,  $1\text{H}_2^*$ ), 3.34 (h,  $J$  = 7.5 Hz,  $1\text{H}_4$ ,  $1\text{H}_4^*$ ), 1.48 (d,  $J$  = 7.1 Hz,  $3\text{H}_5$ ), 1.46 (d,  $J$  = 7.0 Hz,  $3\text{H}_5^*$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 195.6 ( $\text{C}_1$ ), 194.6 ( $\text{C}_1^*$ ), 140.8 ( $\text{C}_6^*$ ), 140.3 ( $\text{C}_6$ ), 129.9 (q,  $J$  = 308 Hz,  $\text{C}_{3,3^*}$ ), 129.1 ( $\text{C}_8$ ), 129.0 ( $\text{C}_8^*$ ), 128.0 ( $\text{C}_9$ ), 127.9 ( $\text{C}_9^*$ ), 127.7 ( $\text{C}_7$ ), 127.6 ( $\text{C}_7^*$ ), 59.2 ( $\text{C}_2$ ), 58.8 ( $\text{C}_2^*$ ), 39.3 ( $\text{C}_4^*$ ), 38.9 ( $\text{C}_4$ ), 19.7 ( $\text{C}_5$ ), 19.0 ( $\text{C}_5^*$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -39.19 (s, 3F) and -39.30 (s, 3F\*).

Elemental Analysis calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{OS}$ : C 53.22, H 4.47, S 12.92. Found: C 53.01, H 4.41, S 13.14.

### Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]octanal (10v')



Colorless oil.

(Eluent for flash column chromatography: Pentane/DCM: 100/0 to 9/1)

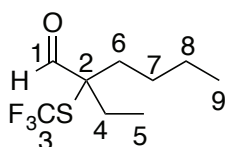
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 9.53 – 9.52 (m,  $1\text{H}_1$ ), 3.69 – 3.64 (m,  $1\text{H}_2$ ), 1.95 – 1.66 (m,  $2\text{H}_4$ ), 1.51 – 1.25 (m,  $8\text{H}_{5,6,7,8}$ ), 0.90 – 0.86 (m,  $3\text{H}_9$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 195.4 ( $\text{C}_1$ ), 130.0 (d,  $J$  = 308 Hz,  $\text{C}_3$ ), 53.0 ( $\text{C}_2$ ), 31.5 ( $\text{C}_7$ ), 28.8 ( $\text{C}_6$ ), 27.9 ( $\text{C}_4$ ), 26.6 ( $\text{C}_5$ ), 22.6 ( $\text{C}_8$ ), 14.1 ( $\text{C}_9$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -39.14 (s, 3F).

Elemental Analysis calcd (%) for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{OS}$ : C 47.36, H 6.62, S 14.05. Found: C 47.65, H 6.91, S 14.27.

### Synthesis of 2-ethyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]hexanal (10w')



Colorless oil.

(Eluent for flash column chromatography: Pentane/ DCM: 100/0 to 9/1)

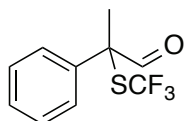
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 9.43 (s,  $1\text{H}_1$ ), 2.01 – 1.67 (m,  $4\text{H}_{4,7}$ ), 1.45 – 1.30 (m,  $3\text{H}_{6a,8}$ ), 1.25 – 1.16 (m,  $1\text{H}_{6b}$ ), 0.97 (t,  $J$  = 7.5 Hz,  $3\text{H}_5$ ), 0.92 (t,  $J$  = 7.2 Hz,  $3\text{H}_9$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 196.8 ( $\text{C}_1$ ), 129.6 (q,  $J$  = 309 Hz,  $\text{C}_3$ ), 64.7 ( $\text{C}_2$ ), 29.5 ( $\text{C}_7$ ), 25.5 ( $\text{C}_6$ ), 23.2 ( $\text{C}_4$ ), 22.9 ( $\text{C}_8$ ), 13.9 ( $\text{C}_9$ ), 7.9 ( $\text{C}_5$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -35.91 (s, 3F).

Elemental Analysis calcd (%) for:  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{OS}$ : C 47.35, H 6.62, S 14.05. Found: C 47.55, H 6.87, S 14.32.

### Synthesis of 2-phenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propanal (**10x'**)

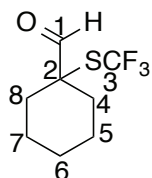


(Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/DCM: 9/1 to 8/2).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 9.70 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 1.96 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -35.95 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[135]</sup>).

### Synthesis of 1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]cyclohexanecarbaldehyde (**10y'**)



Colorless oil.

(Eluent for flash column chromatography: Pentane/ DCM: 100/0 to 8/2)

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 9.40 (s,  $1\text{H}_1$ ), 2.06 – 1.99 (m,  $2\text{H}_{4a,8a}$ ), 1.84 – 1.69 (m,  $4\text{H}_{4b,5a,7a,8b}$ ), 1.57 – 1.45 (m,  $4\text{H}_{5b,6,7b}$ ).

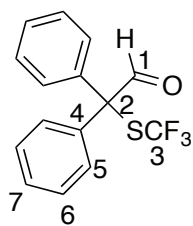
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 196.0 ( $\text{C}_1$ ), 129.6 (q,  $J$  = 309 Hz,  $\text{C}_3$ ), 60.5 ( $\text{C}_2$ ), 30.4 ( $\text{C}_{4,8}$ ), 25.1 ( $\text{C}_6$ ), 22.2 ( $\text{C}_{5,7}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -35.37 (s, 3F).

Elemental Analysis calcd (%) for:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{OS}$ : C 45.28, H 5.22, S 15.11. Found: C 45.45, H 5.40, S 15.22.

### Synthesis of 2,2-diphenyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]acetaldehyde (**10x'**)





Colorless liquid.

(Eluent for flash column chromatography: Pentane/DCM: 9/1)

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 9.84 (q,  $J$  = 1.2 Hz,  $1\text{H}_1$ ), 7.45 – 7.39 (m,  $10\text{H}_{5,6,7}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 191.1 ( $\text{C}_1$ ), 135.5 ( $\text{C}_4$ ), 129.5 ( $\text{C}_5$ ), 129.3 (q,  $J$  = 310 Hz,  $\text{C}_3$ ) 129.0 ( $\text{C}_{6,7}$ ), 71.9 ( $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -35.36 (s, 3F).

Elemental Analysis calcd (%) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{OS}$ : C 60.80, H 3.74, S 10.82. Found: C 60.93, H 3.59, S 11.13.

## 4.4 Electrophilic aromatic trifluoromethylthiolation

### General Procedure A:

A 10mL sealed tube equipped with a magnetic stirrer was charged with arene (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and  $\text{TsNMeSCF}_3$  (**1d**) (1.2eq) in dry DCE. Reaction was stirred at room temperature 1min. and triflic acid was added slowly (0.2 equiv) and the reaction was stirred at 80°C for 18h. Conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard. After completion, the reaction was warmed at room temperature and the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100% cyclohexane to 95/5 cyclohexane/EtOAc – 90/10 cyclohexane/EtOAc for bisphenol) to give the desired product.

### General Procedure B:

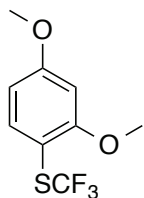
A 10mL sealed tube equipped with a magnetic stirrer was charged with arene (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and  $\text{TsNMeSCF}_3$  (**1d**) (1.2eq) in dry DCE. Reaction was stirred at room temperature 1min. and triflic acid was added slowly (1.0 equiv) and the reaction was stirred at 80°C for 18h. Conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard. After completion, the reaction was warmed at room temperature and DCM (5 mL) was added and the organic phase was washed three times with distilled water and with NaCl saturated solution. Organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (100% cyclohexane to 95/5 cyclohexane/EtOAc) to give the desired product.

### General Procedure C:

A 10mL sealed tube equipped with a magnetic stirrer was charged with arene (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and  $\text{TsNMeSCF}_3$  (**1d**) (1.2eq) in dry ACN. Reaction was stirred at room temperature 1min. and  $\text{TMSCl}$  was added slowly (0.2 equiv or 1.0 equiv.) and the reaction was stirred at 80°C for 18h. Conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard. After completion, the reaction was warmed at

room temperature and the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (100% cyclohexane to 95/5 cyclohexane/EtOAc) to give the desired product.

### Synthesis of 2,4-dimethoxy-1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (15a)

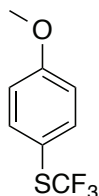


Procedure : A

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.53 (m, 1H), 6.54-6.50 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.13 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[119]</sup>).

### Synthesis of 1-methoxy-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (15b)

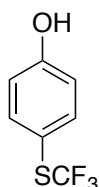


Procedure : A

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.41 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[128]</sup>).

### Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenol (15c)

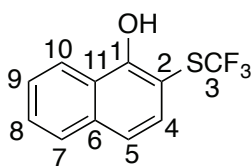


Procedure : A

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.47 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.80 (br, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.48 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[135]</sup>).

### Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]naphthalen-1-ol (15d)



Procedure : A

Brown solid. Melting point: 75°C (calibration substance: Benzil at 95°C)

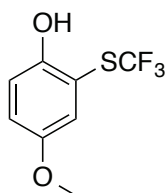
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.51 (d,  $J$  = 8.6 Hz,  $1\text{H}_{10}$ ), 8.27 (d,  $J$  = 8.5 Hz,  $1\text{H}_7$ ), 7.82 (d,  $J$  = 7.9 Hz,  $1\text{H}_4$ ), 7.68 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.8, 1.5 Hz,  $1\text{H}_9$ ), 7.58 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.6, 1.5 Hz,  $1\text{H}_8$ ), 6.83 (d,  $J$  = 7.9 Hz,  $1\text{H}_5$ ), 5.55 (br,  $1\text{H}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 155.0 ( $\text{C}_1$ ), 138.7 ( $\text{C}_4$ ), 136.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 129.5 (q,  $J$  = 317 Hz,  $\text{C}_3$ ), 128.3 ( $\text{C}_9$ ), 126.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 125.9 ( $\text{C}_8$ ), 125.1 ( $\text{C}_6$ ), 122.3 ( $\text{C}_7$ ), 112.6 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_2$ ), 108.5 ( $\text{C}_5$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.72 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{OS}$ : C 54.1, H 2.89, S 13.13. Found: 54.21, H 3.17, S, 13.29.

### Synthesis of 4-methoxy-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenol (15e)



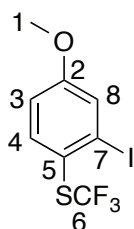
Procedure : A

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.08 (m,  $1\text{H}$ ), 7.01 (m,  $2\text{H}$ ), 6.02 (br,  $1\text{H}$ ), 3.78 (s,  $3\text{H}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 153.7, 152.6, 129.0 (q,  $J$  = 311 Hz), 121.6 (2C), 117.1, 108.3 (q,  $^3J(\text{C},\text{F})$  = 1.5 Hz), 56.2.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.22 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[135]</sup>).

### Synthesis of 2-iodo-4-methoxy-1-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (15f)



Procedure : B

Yellow oil.

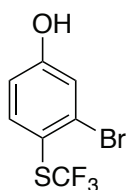
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.70 (d,  $J$  = 8.7 Hz,  $1\text{H}_4$ ), 7.51 (d,  $J$  = 2.8 Hz,  $1\text{H}_8$ ), 6.93 (dd,  $J$  = 8.7, 2.8 Hz,  $1\text{H}_3$ ), 3.82 (s,  $3\text{H}_1$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 161.8 ( $\text{C}_2$ ), 138.6 ( $\text{C}_4$ ), 129.7 (q,  $J$  = 310 Hz,  $\text{C}_6$ ), 126.2 ( $\text{C}_8$ ), 121.0 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_5$ ), 115.4 ( $\text{C}_3$ ), 111.7 ( $\text{C}_7$ ), 55.8 ( $\text{C}_1$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.85 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{IOS}$ : C 28.76, H 1.81, S 9.60. Found: C 28.57, H 1.74, S 9.50

### Synthesis of 3-bromo-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenol (15g)

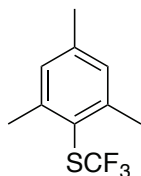


Procedure : B

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.92 (br, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.77 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[135]</sup>).

### Synthesis of 1,3,5-trimethyl-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (15h)

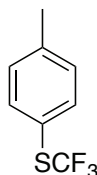


Procedure : A

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.00 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

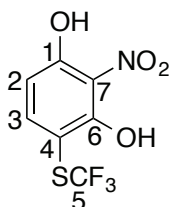
$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -42.46 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[10]</sup>).

### Synthesis of 4-methyl-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (15i)



$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.70 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[78]</sup>).

### Synthesis of 2-nitro-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene-1,3-diol (15j)



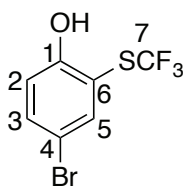
Procedure : B

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 11.39 (br, 1H), 10.90 (br, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H<sub>2</sub>), 6.63 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 159.3 (C<sub>6</sub>), 158.7 (C<sub>1</sub>), 148.9 (C<sub>3</sub>), 130.8 (q,  $J$  = 307 Hz, C<sub>5</sub>), 124.5 (C<sub>7</sub>), 110.6 (C<sub>2</sub>), 103.5 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>4</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.46 (s, 3F).

### Synthesis of 4-bromo-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenol (15k)



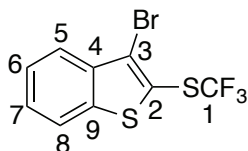
Procedure : B

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.69 (d,  $J$  = 2.5 Hz,  $1\text{H}_5$ ), 7.52 (dd,  $J$  = 8.9, 2.5 Hz,  $1\text{H}_3$ ), 6.97 (d  $J$  = 8.9 Hz,  $1\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 157.5 ( $\text{C}_1$ ), 140.0 ( $\text{C}_5$ ), 137.3 ( $\text{C}_3$ ), 128.7 (q,  $J$  = 310 Hz,  $\text{C}_7$ ), 118.1 ( $\text{C}_2$ ), 112.6 ( $\text{C}_4$ ), 110.3 (q,  $J$  = 1.3 Hz,  $\text{C}_6$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.00 (s, 3F).

### Synthesis of 3-bromo-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1-benzothiophene (15l)



Procedure : B

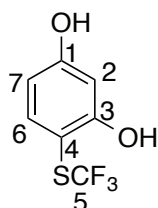
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.90-7.87 (m,  $1\text{H}_8$ ), 7.81-7.78 (m,  $1\text{H}_5$ ), 7.52-7.48 (m,  $2\text{H}_{6,7}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 141.9 ( $\text{C}_4$ ), 137.8 ( $\text{C}_9$ ), 128.5 (q,  $J$  = 315 Hz,  $\text{C}_1$ ), 127.7 ( $\text{C}_7$ ), 125.9 ( $\text{C}_6$ ), 125.2 ( $\text{C}_8$ ), 122.6 ( $\text{C}_3$ ), 122.4 ( $\text{C}_5$ ), 119.6 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -42.8 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrF}_3\text{S}_2$ : C 34.52, H 1.29, S 20.48. Found: C 34.76, H 1.17, S 20.77.

### Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene-1,3-diol (15m)



Procedure : A

Brown solid. Melting point: under  $50^\circ\text{C}$ .

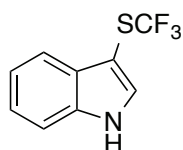
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz,  $1\text{H}_6$ ), 6.56 (d,  $J$  = 2.7 Hz,  $1\text{H}_2$ ), 6.85 (dd,  $J$  = 8.6, 2.7 Hz,  $1\text{H}_7$ ), 6.10-4.50 (br, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 161.1 ( $\text{C}_3$ ), 159.5 ( $\text{C}_1$ ), 139.6 ( $\text{C}_6$ ), 128.8 (q,  $J$  = 315 Hz,  $\text{C}_5$ ), 109.9 ( $\text{C}_7$ ), 103.0 ( $\text{C}_2$ ), 99.62 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_4$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.52 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 40.00, H 2.40, S 15.26. Found: C 40.12, H 2.29, S 15.47.

### Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1H-indole (15n)

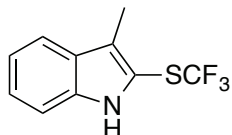


Procedure : C

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.56 (br, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32-7.24 (massif, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -45.36 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[119]</sup>).

### Synthesis of 3-methyl-2-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1H-indole (15o)

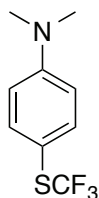


Procedure : C

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.20 (br, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.44-7.37 (massif, 2H), 7.26 (m, 1H), 2.54 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.65 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[119]</sup>).

### Synthesis of N,N-dimethyl-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]aniline (15p)



Procedure : C

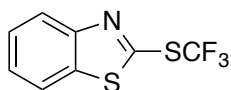
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.46 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -42.65 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[135]</sup>).

## 4.5 Selective deprotonation of Heteroarenes and trifluoromethylthiolation

### General Procedure with TMPMgCl.LiCl:

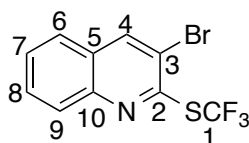
A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with heteroaromatic compound (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. Under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was cooled to  $T_1$ , and TMPMgCl.LiCl 1M solution (in THF/Toluene) (0.600 mL, 0.60 mmol, 1.2equiv.) was added dropwise via a syringe. After time  $t_1$  of stirring at  $T_1$ , a solution of TsNMeSCF<sub>3</sub> (1.2eq) in dry THF (0.5 mL) was added dropwise and reaction was stirred at  $T_2$  for time  $t_2$ . Conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. After completion, the reaction was quenched with distilled water. Reaction was warmed at room temperature and EtOAc (or Et<sub>2</sub>O for supposed volatile product) was added. The organic phase was washed with aqueous NH<sub>4</sub>Cl, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution, NaCl 1M solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was evaporated (under a moderate vacuum of 400 mbar at 20°C for supposed volatile product) and the crude residue was purified by flash chromatography to give the desired product.

**Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1,3-benzothiazole (18a)**

T<sub>1</sub>: -25°C, t<sub>1</sub>: 15min - T<sub>2</sub>: -25°C, t<sub>2</sub>: 30min. (Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to 9/1: cyclohexane/DCM).

<sup>1</sup>H NMR: δ = 8.14 (ddd, *J* = 8.2, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 7.9, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -40.68 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[33a]</sup>).

**Synthesis of 3-bromo-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]quinolone (18b)**

T<sub>1</sub>: -25°C, t<sub>1</sub>: 30min - T<sub>2</sub>: -25°C, t<sub>2</sub>: 40min.

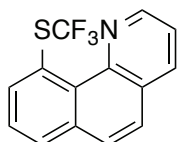
(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to 9/1: cyclohexane/DCM).

White solid (m.p: 90°C, calibration substance: benzyl at 95°C).

<sup>1</sup>H NMR: δ = 8.25 (s, 1H<sub>4</sub>), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H<sub>9</sub>), 7.77-7.65 (m, 2H<sub>8,6</sub>), 7.57-7.53 (m, 1H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ = 151.5 (q, *J* = 2.5 Hz, C<sub>2</sub>), 146.7 (C<sub>10</sub>), 139.0 (C<sub>4</sub>), 130.7 (C<sub>8</sub>), 129.2 (C<sub>9</sub>), 128.7 (q, *J* = 313 Hz, C<sub>1</sub>), 127.8 (C<sub>7</sub>), 127.7 (C<sub>5</sub>), 126.8 (C<sub>6</sub>), 115.2 (q, *J* = 2 Hz, C<sub>3</sub>).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -41.15 (s, 3F). Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>3</sub>NS: C 38.98, H 1.64, N 4.55, S 10.41. Found: C 38.81, H 1.94, N 4.83, S 10.11.

**Synthesis of 10-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzo[h]quinolone (18c)**

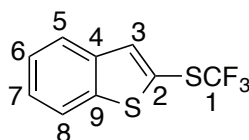
T<sub>1</sub>: 55°C, t<sub>1</sub>: 24h - T<sub>2</sub>: 20°C, t<sub>2</sub>: 1h.

(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to 98/2 : cyclohexane/EtOAc).

Yellow pale oil.

<sup>1</sup>H NMR: δ = 9.01 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -43.73 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[134]</sup>).

**Synthesis of 2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1-benzothiophene (18d)**

T<sub>1</sub>: 25°C, t<sub>1</sub>: 24h - T<sub>2</sub>: 25°C, t<sub>2</sub>: 1h.

(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane).

Colorless liquid.

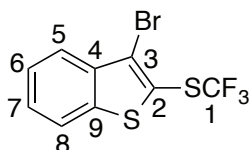
<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.85-7.81 (m, 2H<sub>5,8</sub>), 7.69 (s, 1H<sub>3</sub>), 7.47-7.39 (m, 2H<sub>6,7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ = 144.0 (C<sub>9</sub>), 139.1 (C<sub>4</sub>), 136.6 (C<sub>3</sub>), 128.6 (q, J = 315 Hz, C<sub>1</sub>), 126.4 (C<sub>6</sub>), 125.1 (C<sub>7</sub>), 124.6 (C<sub>8</sub>), 122.8 (q, J = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 122.2 (C<sub>5</sub>).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -44.31 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C 46.14, H 2.15, S 27.38. Found: C 46.38, H 2.30, S 27.29.

### Synthesis of 3-bromo-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1-benzothiophene (18e)



T<sub>1</sub>: 25°C, t<sub>1</sub>: 24h - T<sub>2</sub>: 25°C, t<sub>2</sub>: 1h.

(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane).

Pink pale solid (m.p: 78°C, calibration substance: azobenzol at 68°C).

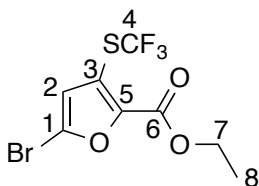
<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.90-7.87 (m, 1H<sub>8</sub>), 7.81-7.78 (m, 1H<sub>5</sub>), 7.52-7.48 (m, 2H<sub>6,7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ = 141.9 (C<sub>4</sub>), 137.8 (C<sub>9</sub>), 128.5 (q, J = 315 Hz, C<sub>1</sub>), 127.7 (C<sub>7</sub>), 125.9 (C<sub>6</sub>), 125.2 (C<sub>8</sub>), 122.6 (C<sub>3</sub>), 122.4 (C<sub>5</sub>), 119.6 (q, J = 2 Hz, C<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -42.8 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>BrF<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C 34.52, H 1.29, S 20.48. Found: C 34.76, H 1.17, S 20.77.

### Synthesis of Ethyl 5-bromo-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]furan-2-carboxylate (18f)



A dry and nitrogen-flushed 10 mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with TMPMgCl·LiCl 1 M solution (in THF/toluene) (0.600 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.). Under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was cooled to -25 °C, and ethyl 5-bromofuran-2-carboxylate (**17f**) (110 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (0.5 mL) was added dropwise via a syringe. After time 30 min of stirring at -25 °C, a solution of TsNMeSCF<sub>3</sub> (**1d**, 1.2 equiv.) in dry THF (0.5 mL) was added dropwise and reaction was stirred at -25 °C for 30 min. Conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. After completion, the reaction was quenched with distilled water. Reaction was warmed at room temperature and pentane was added. The organic phase was washed with aqueous NH<sub>4</sub>Cl, NaHCO<sub>3</sub> aqueous saturated solution, NaCl 0.9% aqueous solution and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was evaporated under a moderate vacuum of 400 mbar at 20 °C and the crude



residue was purified by flash chromatography (Pentane/DCM: 90/10 to 85/15) to give the expected product (63%) as colorless oil.

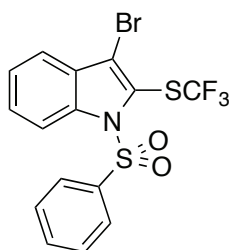
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 6.63 (q,  $J$  = 1.4 Hz, 1H<sub>2</sub>), 4.39 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H<sub>7</sub>), 1.39 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H<sub>8</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 157.2 (C<sub>6</sub>), 143.2 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>5</sub>), 128.9 (q,  $J$  = 316 Hz, C<sub>4</sub>), 128.4 (C<sub>1</sub>), 121.1 (q,  $J$  = 3 Hz, C<sub>3</sub>), 115.4 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 62.1 (C<sub>7</sub>), 14.4 (C<sub>8</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.18 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C 30.11, H 1.90, S 10.05. Found: C 30.25, H 2.07, S 10.21.

### Synthesis of 3-bromo-1-(phenylsulfonyl)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1H-indole (18g)

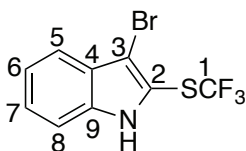


T<sub>1</sub>: -25°C, t<sub>1</sub>: 30min - T<sub>2</sub>: -25°C, t<sub>2</sub>: 30min.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.41 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.3 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -41.68 (s, 3F). Product was directly engaged in the next step without purification.

### Synthesis of 3-bromo-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1H-indole (19g)



To a solution of 3-bromo-1-(phenylsulfonyl)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1H-indole (**18g**) (1.0 equiv.) was dissolved in a mixture of MeOH/water (10/1) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equiv.) was added in one part. Reaction was stirred at room temperature for 18h. Solvent was evaporated under pressure and DCM was added. Organic phase was treated with water, NH<sub>4</sub>Cl saturated solution, NaCl 1M solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography of silica gel (100% cyclohexane to 95/5 : cyclohexane/DCM) to give the desired product.

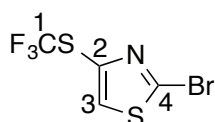
Brown pale solid (m.p: 104°C, calibration substance: benzil at 95°C).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.48 (br, 1H, NH), 7.62 (dd,  $J$  = 8.0, 0.9 Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.41-7.34 (m, 2H<sub>8,7</sub>), 7.28-7.23 (m, 1H<sub>6</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 137.3 (C<sub>9</sub>), 128.5 (q,  $J$  = 312 Hz, C<sub>1</sub>), 127.5 (C<sub>4</sub>), 126.1 (C<sub>7</sub>), 121.7 (C<sub>6</sub>), 120.7 (C<sub>5</sub>), 115.6 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 111.7 (C<sub>8</sub>), 105.9 (C<sub>3</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -42.92 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>3</sub>NS: C 36.51, H 1.70, N 4.73, S 10.83. Found: C 36.71, H 1.77, N 4.87, S 10.72.

**Synthesis of 2-bromo-5-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1,3-thiazole (18h)**

$T_1$ :  $-40^\circ\text{C}$ ,  $t_1$ : 30min -  $T_2$ :  $-40^\circ\text{C}$ ,  $t_2$ : 30min.

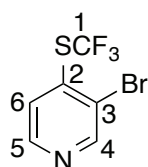
(Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to 95/5: cyclohexane/EtOAc).

Because of the high volatility, this product was not isolated enough pure to do elemental analysis.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.72 (s, 1H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 153.7 (C<sub>3</sub>), 143.2 (C<sub>4</sub>), 127.6 (q,  $J$  = 310 Hz, C<sub>1</sub>), 121.0 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>2</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -44.76 (s, 3F).

**Synthesis of 3-bromo-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]pyridine (18i)**

$T_1$ :  $-25^\circ\text{C}$ ,  $t_1$ : 30min -  $T_2$ :  $-25^\circ\text{C}$ ,  $t_2$ : 30min.

Eluent for flash chromatography: 100% cyclohexane to 80/20: cyclohexane/DCM).

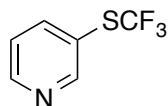
Colorless liquid.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.52 (dd,  $J$  = 4.7, 1.6 Hz, 1H<sub>5</sub>), 7.84 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H<sub>6</sub>), 7.11 (dd,  $J$  = 8.0, 4.7 Hz, 1H<sub>4</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 158.3 (C<sub>3</sub>), 148.6 (C<sub>5</sub>), 140.5 (C<sub>6</sub>), 128.7 (q,  $J$  = 311 Hz, C<sub>1</sub>), 123.3 (C<sub>4</sub>), 120.1 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>2</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -40.70 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrF<sub>3</sub>NS: C 27.93, H 1.17, N 5.43, S 12.43. Found: C 28.03, H 1.11, N 5.55, S 12.14.

**Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]pyridine (3i)**

A dry and nitrogen-flushed 10mL flask equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with *i*-PrMgCl·LiCl 1.3M (0.6 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was cooled to  $-15^\circ\text{C}$ , and a solution of 3-bromopyridine (0.5 mmol, 1.0 eq) in THF (0.5 mL) was added dropwise. After 1 h of stirring, the reaction temperature was increased to  $0^\circ\text{C}$  and a solution of TsNMeSCF<sub>3</sub> **1d** (0.6 mmol, 1.2 eq) in THF (0.5 mL) was added dropwise. After 10 min of stirring, the reaction temperature was increased to  $25^\circ\text{C}$ . The reaction was stirred for further 3 h (conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard).

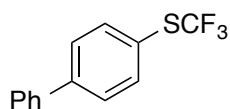
$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -42.85 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[128]</sup>).

## 4.6 Copper catalyzed trifluoromethylthiolation of boronic acid

Typical procedure :

To a flask equipped with a magnetic stirrer were added the boronic acid (0.50 mmol, 1.0 equiv.), the ligand (0.10 mmol, 20 mol%), the catalyst (0.05 mmol, 10 mol%), the solvent (1.5 mL), 1d (0.60 mmol, 1.2 equiv.) and finally distilled water (3.50 mmol, 7.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 15 hours at room temperature. Conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard. The reaction was partitioned between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated to dryness (under moderate vacuum: 800 mbar at 40°C). The crude residue was purified by flash chromatography to afford the desired product.

### Synthesis of 1-phenyl-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22a)

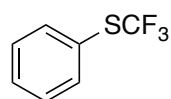


Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.73 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -42.74 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[133]</sup>)

### Synthesis of [(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22b)

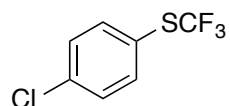


Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.70-7.65 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -42.77 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[179]</sup>)

### Synthesis of 1-chloro-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22c)

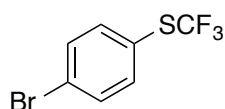


Eluent for flash chromatography: Pentane 100 %.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.60 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -43.34 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[179]</sup>)

### Synthesis of 1-bromo-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22d)

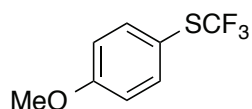


Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.58-7.50 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -42.75 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[93]</sup>)

### Synthesis of 1-methoxy-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22e)

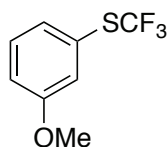


Eluent for the flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O: 98/2.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.93 ( $J$  = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -44.49 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[128]</sup>)

### Synthesis of 1-methoxy-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22f)

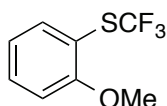


Eluent for the flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O: 98/2.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.37-7.18 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -43.10 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[128]</sup>)

### Synthesis of 1-methoxy-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22g)

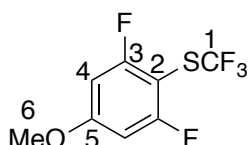


Eluent for the flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O: 98/2.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.64-7.60 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -42.40 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[128]</sup>)

### Synthesis of 1,3-difluoro-5-methoxy-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22h)



Colorless liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

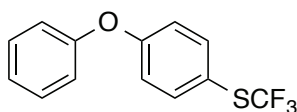
$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 6.60-6.56 (m, 2H<sub>4</sub>), 3.85 (s, 3H<sub>6</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta$  = 165.1 (dd,  $J$  = 252, 6 Hz, C<sub>3</sub>), 164.7 (t,  $J$  = 14 Hz, C<sub>2</sub>), 164.3 (d,  $J$  = 9 Hz, C<sub>5</sub>), 128.9 (q,  $J$  = 310 Hz, C<sub>1</sub>), 99.0 (dd,  $J$  = 27, 3 Hz, C<sub>4</sub>), 56.3 (C<sub>6</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -43.50 (t,  $J$  = 4 Hz), -101.56 (dq,  $J$  = 9, 4 Hz).

Elemental analysis calcd (%) for  $C_8H_5F_5OS$ : C 39.35, H 2.06, S 13.13. Found: C 39.52, H 1.99, S 13.31.

### Synthesis of 1-phenoxy-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzene (22i)

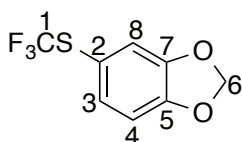


Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1H$  NMR :  $\delta$  = 7.62-7.57 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H).

$^{19}F$  NMR :  $\delta$  = -43.55 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[61]</sup>)

### Synthesis of 5-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-2H-1,3-benzodioxole (22j)



Colorless oil.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

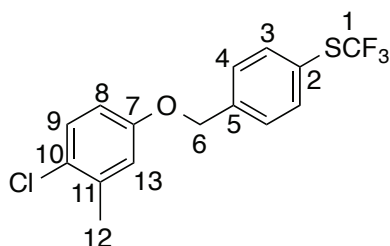
$^1H$  NMR :  $\delta$  = 7.17 (dd,  $J$  = 8.1, 1.8 Hz, 1H<sub>3</sub>), 7.09 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H<sub>8</sub>), 6.84 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H<sub>4</sub>), 6.04 (s, 2H<sub>6</sub>).

$^{13}C$  NMR :  $\delta$  = 150.5 (C<sub>5</sub>), 148.4 (C<sub>7</sub>), 131.8 (C<sub>3</sub>), 129.7 (q,  $J$  = 308 Hz, C<sub>1</sub>), 116.4 (C<sub>8</sub>), 116.1 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 109.2 (C<sub>4</sub>), 102.1 (C<sub>6</sub>).

$^{19}F$  NMR :  $\delta$  = -43.89 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $C_8H_5F_3O_2S$ : C 43.25, H 2.27, S 14.43. Found: C 43.07, H 2.35, S 14.49.

### Synthesis of 1-chloro-2-methyl-4-({4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl}methoxy)benzene (22k)



Colorless oil.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

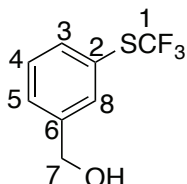
$^1H$  NMR :  $\delta$  = 7.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H<sub>3</sub>), 7.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.26 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H<sub>9</sub>), 6.88 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H<sub>13</sub>), 6.75 (dd,  $J$  = 8.7, 2.9 Hz, 1H<sub>8</sub>), 5.06 (s, 2H<sub>6</sub>), 2.37 (s, 3H<sub>12</sub>).

$^{13}C$  NMR:  $\delta$  = 157.0 (C<sub>7</sub>), 140.1 (C<sub>5</sub>), 137.3 (C<sub>11</sub>), 136.7 (C<sub>3</sub>), 129.8 (C<sub>9</sub>), 129.7 (q,  $J$  = 308 Hz, C<sub>1</sub>), 128.2 (C<sub>4</sub>), 126.6 (C<sub>10</sub>), 123.9 (q,  $J$  = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 117.5 (C<sub>13</sub>), 113.4 (C<sub>8</sub>), 69.3 (C<sub>6</sub>), 20.4 (C<sub>12</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -42.62$  (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{OS}$ : C 54.14, H 3.63, Cl 10.65 S 9.63. Found: C 54.09, H 3.47, Cl 10.42, S 9.74.

### Synthesis of {3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl}methanol (22l)



Colorless oil.

Eluent for the flash chromatography: Pentane/DCM: 40/60.

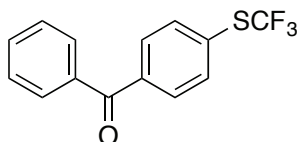
$^1\text{H}$  NMR :  $\delta = 7.64$  (s, 1H<sub>8</sub>), 7.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H<sub>3</sub>), 7.49-7.45 (m, 1H<sub>5</sub>), 7.43-7.38 (m, 1H<sub>4</sub>), 4.69 (s, 2H<sub>7</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta = 142.6$ (C<sub>6</sub>), 135.5 (C<sub>3</sub>), 134.6 (C<sub>8</sub>), 129.7 (C<sub>4</sub>), 129.7 (q,  $J = 308$  Hz, C<sub>1</sub>), 129.4 (C<sub>5</sub>), 124.7 (C<sub>2</sub>), 64.4 (C<sub>7</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -42.61$  (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{OS}$ : C 46.15, H 3.39, S 15.40. Found: C 46.02, H 3.62, S 15.25.

### Synthesis of phenyl({4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl})methanone (22m)

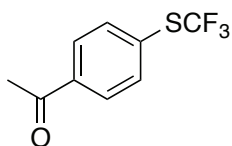


Eluent for the flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O: 95/5.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta = 7.85$ -7.75 (m, 6H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta = -41.84$  (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[180]</sup>)

### Synthesis of 1-{4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl}ethan-1-one (22n)

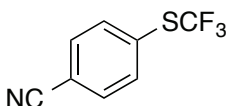


Eluent for flash chromatography: Pentane/EtOAc: 90/10.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta = 7.96$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.58 ppm (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta = -42.29$  (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[132]</sup>)

### Synthesis of 4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]benzonitrile (22o)

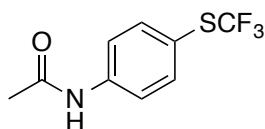


Eluent for the flash chromatography: Pentane/DCM: 75/25.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.78-7.70 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -41.49 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[93]</sup>)

### Synthesis of N-{4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl}acetamide (22p)

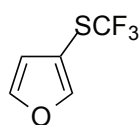


Eluent for the flash chromatography: Cyclohexane/EtOAc: 60/40.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.46 (br, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta$  = -44.65 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[132]</sup>)

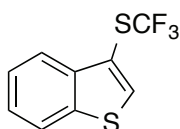
### Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1-oxazole (22r)



$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -44.66 (s, 3F).

The product was too volatile to be isolated.

### Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1-benzothiophene (22)

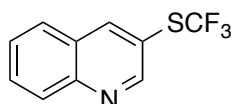


Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 8.06-8.03 (m, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.91 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -42.60 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[180]</sup>)

### Synthesis of 3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]quinoline (22u)

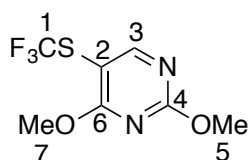


Eluent for the flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O: 90/10.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 9.04 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J$  = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.66 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -42.33 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[180]</sup>)

### Synthesis of 2,4-dimethoxy-5-[(trifluoromethyl)sulfanyl]pyrimidine (22w)



Off white oil.

Eluent for the flash chromatography: Pentane/Et<sub>2</sub>O: 85/15.

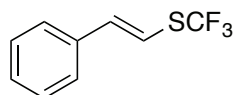
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.54 (s, 1H<sub>3</sub>), 4.07 (s, 3H<sub>7</sub>), 4.02 (s, 3H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = 172.2 (C<sub>6</sub>), 168.3 (C<sub>4</sub>), 168.2 (C<sub>3</sub>), 130.1 (q, *J* = 309 Hz, C<sub>1</sub>), 99.0 (q, *J* = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 55.9 (C<sub>7</sub>), 55.4 (C<sub>5</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = -44.70 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C 35.00, H 2.94, N 11.66 S 13.35. Found: C 35.12, H 2.81, N 11.47, S 13.45.

### Synthesis of [(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (22x)

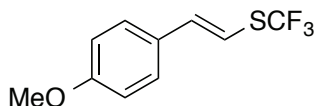


Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

<sup>1</sup>H NMR : δ = 7.43-7.34 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 15 Hz, 1H).

<sup>19</sup>F NMR : δ = -42.75 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[133]</sup>)

### Synthesis of 1-methoxy-4-[(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (22y)

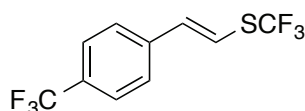


Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

<sup>1</sup>H NMR : δ = 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR : δ = -43.63 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[90b]</sup>)

### Synthesis of 1-(trifluoromethyl)-4-[(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (22z)



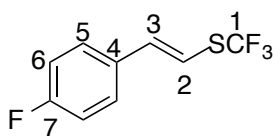
Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

<sup>1</sup>H NMR : δ = 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H).

<sup>19</sup>F NMR : δ = -42.36 (s, 3F), -62.76 (s, 3F). (n accordance with literature<sup>[72]</sup>)

### Synthesis of 1-fluoro-4-[(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (22a')





Colorless liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

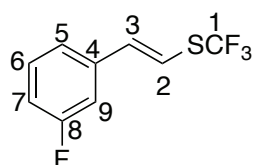
$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.39 (ddd,  $J$  = 8.7, 5.3, 0.5 Hz,  $2\text{H}_5$ ), 7.06 (t,  $J$  = 8.7 Hz,  $2\text{H}_6$ ), 6.97 (d,  $J$  = 15.3 Hz,  $1\text{H}_3$ ), 6.66 (d,  $J$  = 15.3 Hz,  $1\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta$  = 163.3 (d,  $J$  = 249 Hz,  $\text{C}_7$ ), 140.2 ( $\text{C}_3$ ), 131.4 ( $\text{C}_4$ ), 129.7 (q,  $J$  = 309 Hz,  $\text{C}_1$ ), 128.7 (d,  $J$  = 8 Hz,  $\text{C}_5$ ), 116.1 (d,  $J$  = 22 Hz,  $\text{C}_6$ ), 111.6 (d,  $J$  = 3 Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -42.79 (s, 3F), -111.45 (m, 1F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{S}$ : C 48.65, H 2.72, S 14.43. Found: C 48.87, H 2.83, S 14.56.

### Synthesis of 1-fluoro-3-[(E)-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethenyl]benzene (22b')



Colorless liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

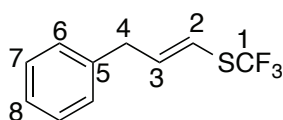
$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.33 (ddd,  $J$  = 8.1, 8.0, 5.9 Hz,  $1\text{H}_9$ ), 7.16 (d,  $J$  = 8.1 Hz,  $1\text{H}_5$ ), 7.09 (dt,  $J$  = 9.7, 2.3 Hz,  $1\text{H}_6$ ), 7.03 (dddd,  $J$  = 8.3, 8.0, 2.3, 1.0 Hz,  $1\text{H}_7$ ), 6.94 (d,  $J$  = 15.4 Hz,  $1\text{H}_3$ ), 6.76 (d,  $J$  = 15.4 Hz,  $1\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta$  = 163.2 (d,  $J$  = 247 Hz,  $\text{C}_8$ ), 139.0 ( $\text{C}_3$ ), 137.4 (d,  $J$  = 8 Hz,  $\text{C}_4$ ), 130.6 (d,  $J$  = 8 Hz,  $\text{C}_6$ ), 129.6 (q,  $J$  = 309 Hz,  $\text{C}_1$ ), 122.8 (d,  $J$  = 3 Hz,  $\text{C}_5$ ), 116.1 (d,  $J$  = 21 Hz,  $\text{C}_7$ ), 113.8 (q,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_2$ ), 113.4 (d,  $J$  = 22 Hz,  $\text{C}_9$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -42.54 (s, 3F), -112.58 (ddd,  $J$  = 9.7, 8.3, 5.9 Hz, 1F).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{S}$ : C 48.65, H 2.72, S 14.43. Found: C 48.86, H 2.93, S 14.32.

### Synthesis of [(2E)-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]prop-2-en-1-yl]benzene (22c')



Pale yellow liquid.

Eluent for the flash chromatography: Pentane 100%.

$^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  = 7.38-7.33 (m,  $2\text{H}_7$ ), 7.30-7.26 (m,  $1\text{H}_8$ ), 7.22-7.19 (m,  $2\text{H}_6$ ), 6.41 (dt,  $J$  = 14.5, 6.9 Hz,  $1\text{H}_3$ ), 6.17 (d,  $J$  = 14.5 Hz,  $1\text{H}_2$ ), 3.54 (d,  $J$  = 6.8 Hz,  $2\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta$  = 144.1 ( $\text{C}_3$ ), 138.0 ( $\text{C}_5$ ), 129.8 (q,  $J$  = 307 Hz,  $\text{C}_1$ ), 128.9 ( $\text{C}_7$ ), 128.7 ( $\text{C}_6$ ), 126.9 ( $\text{C}_8$ ), 113.4 (q,  $J$  = 3 Hz,  $\text{C}_2$ ), 39.5 ( $\text{C}_4$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR :  $\delta$  = -43.05 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for  $C_{10}H_9F_3S$ : C 55.04, H 4.16, S 14.69. Found: C 55.31, H 4.36, S 14.49.

## Références bibliographiques

- [1] a) I. G. Farbenind 682,971, **1936** [*Chem. Abstr.* Blst. 1965, 6, III, 1009, 1033, 1034, 1038, 1067.]; b) W. A. Gregory 2,763,692, **1956** [*Chem. Abstr.* Chem. Abstr. 1957, 51, 4429c.]; c) W. G. Gregory 2,776,992, **1957** [*Chem. Abstr.* Chem. Abstr. 1957, 51, 15571c.]; d) J. B. Buchanan, W. A. Gregory 3,061,645, **1962** [*Chem. Abstr.* Chem. Abstr. 1963, 58, 10127d.]; e) E. A. Nodiff, S. Lipsechutz, P. N. Craig, M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 60-65; f) L. M. Yagupolskii, M. S. Marenets, *Zh. Obshch. Khim.* **1956**, 26, 101-107; g) L. M. Yagupolskii, M. S. Marenets, *Zh. Obshch. Khim.* **1954**, 24, 887-894; h) L. M. Yagupolskii, L. Z. Gandelsman, L. I. Trushanina, *Ukr. Khim. Zh.* **1965**, 31, 1301-1305; i) L. M. Yagupolskii, M. S. Marenets, *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, 29, 278-283; j) L. M. Yagupolskii, B. E. Gruz, *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 1315-1320; k) L. Z. Gandelsman, E. I. Mostoslavskaya, L. M. Yagupolskii, *Ukr. Khim. Zh.* **1975**, 41, 61-66; l) L. M. Yagupolskii, V. V. Orda, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, 34, 1979-1984; m) L. M. Yagupolskii, V. N. Boiko, *Zh. Obshch. Khim.* **1969**, 39, 195-198; n) Y. Tohyama, K. Kanematsu, P. C. T. I. Appl 8,287, **2009** [*Chem. Abstr.* Chem. Abstr. 2009, 150, 144137p.]
- [2] Scherer, *Angew. Chem.* **1939**, 52, 457-459.
- [3] a) B. Langlois, M. Desbois, *Ann. Chim. (Paris)* **1984**, 9, 729-741; b) R. Janin, L. Saint-Jalmes (Rhône-Poulenc Chimie SA, Fr.), EP729930A1, **1996** [*Chem. Abstr.* 125:246885]; c) T. Umemoto, S. Ishihara, M. Harada (Daikin Industries, Ltd., Japan), JP11049742A, **1999** [*Chem. Abstr.* 130:209495]
- [4] a) R. N. Haszeldine, R. B. Rigby, A. E. Tipping, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2180-2182; b) L. Z. Gandel'sman, V. N. Boiko, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* **1977**, 43, 1224-1225.
- [5] H. Yasui, T. Yamamoto, E. Tokunaga, N. Shibata, *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 186-189.
- [6] V. N. Boiko, G. M. Shchupak, N. V. Ignat'ev, L. M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1979**, 15, 1245-1253.
- [7] V. Soloshonok, V. Kukhar, Y. Pustovit, V. Nazaretyan, *Synlett* **1992**, 657-658.
- [8] V. I. Popov, V. N. Boiko, L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1982**, 21, 365-369.
- [9] V. G. Koshechko, L. A. Kiprianova, L. I. Fileleeva, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6677-6678.
- [10] A. Harsányi, É. Dorkó, Á. Csapó, T. Bakó, C. Peltz, J. Rábai, *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 1241-1246.
- [11] N. J. W. Straathof, B. J. P. Tegelbeckers, V. Hessel, X. Wang, T. Noel, *Chemical Science* **2014**, 5, 4768-4773.
- [12] F. Sladojevich, E. McNeill, J. Börgel, S.-L. Zheng, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2015**, n/a-n/a.
- [13] a) C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 793-794; b) C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4047-4051.
- [14] M. Suda, C. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1997.
- [15] a) C. Wakselman, M. Tordeux, J. L. Clavel, B. Langlois, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 993-994; b) E. Anselmi, J.-C. Blazewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **2000**, 105, 41-44.
- [16] V. G. Koshechko, L. A. Kiprianova, L. I. Fileleeva, Z. Z. Rozhkova, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 70, 277-278.
- [17] V. G. Koshechko, L. A. Kiprianova, L. I. Fileleeva, K. G. Tsanov, *J. Fluorine Chem.* **1999**, 96, 163-166.
- [18] a) M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2452-2453; b) J. L. Clavel, B. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 59, 463-466; c) B. Langlois, D. Montegre, N. Roidot, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 68, 63-66.
- [19] T. Billard, N. Roques, B. R. Langlois, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3813-3820.
- [20] N. V. Kirij, S. V. Pasenok, Y. L. Yagupolskii, W. Tyrra, D. Naumann, *J. Fluorine Chem.* **2000**, 106, 217-221.
- [21] T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757.
- [22] N. V. Kondratenko, O. A. Radchenko, L. M. Yagupolskii, *Zh. Org. Khim.* **1984**, 20, 2250.
- [23] a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579-3582; b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156-2164.

- [24] a) J. J. Yang, R. I. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656; b) A. Matsnev, S. Noritake, Y. Nomura, E. Tokunaga, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572-576; c) E. Magnier, J. C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279; d) L. M. Yagupolskii, A. V. Matsnev, R. K. Orlova, B. G. Deryabkin, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 131-136; e) Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1390-1397.
- [25] I. Kieltch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 754.
- [26] J. Russell, N. Roques, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771-13782.
- [27] S. Large, N. Roques, B. R. Langlois, *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 8848-8856.
- [28] H. Kawai, Z. Yuan, E. Tokunaga, N. Shibata, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 1446-1450.
- [29] B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9057.
- [30] T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865-6868.
- [31] T. Billard, S. Large, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65-68.
- [32] S. Potash, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 173-176.
- [33] a) G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Gruenberg, L. J. Goossen, *Chemical Science* **2014**, *5*, 1312-1316; b) B. Bayarmagnai, C. Matheis, E. Risto, L. J. Goossen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2343-2348.
- [34] V. N. Movchun, A. A. Kolomeitsev, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 255-257.
- [35] G. Blond, T. Billard, B. R. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473-2475.
- [36] D. Inschauspe, J. B. Sortais, T. Billard, B. R. Langlois, *Synlett* **2003**, 233.
- [37] G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253-3256.
- [38] M. V. Riofski, A. D. Hart, D. A. Colby, *Org. Lett.* **2012**, *15*, 208-211.
- [39] P. Cherkupally, P. Beier, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 252-255.
- [40] a) C. Pooput, M. Médebielle, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2003**, *6*, 301-303; b) C. Pooput, W. R. Dolbier, M. Médebielle, *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 3564-3568.
- [41] a) X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764; b) F. Toulgoat, S. Alazet, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2415-2428; c) V. N. Boiko, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2010**, *6*, 880-921.
- [42] a) J. F. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3148-3153; b) J. F. Harris, F. W. Stacey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 840-845.
- [43] J. F. Harris, *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, *32*, 2063-2074.
- [44] J. F. Harris, *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 1340-1346.
- [45] J. F. Harris, *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, *31*, 931-935.
- [46] S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, W. G. Wagner, H. D. Durst, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2002**, *177*, 1021-1031.
- [47] S. Munavalli, D. I. Rossman, D. K. Rohrbaugh, H. D. Durst, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *89*, 189-194.
- [48] C. Chen, X.-H. Xu, B. Yang, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3372-3375.
- [49] K. Zhang, J.-B. Liu, F.-L. Qing, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14157-14160.
- [50] F. Yin, X.-S. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1128-1131.
- [51] N. Fuentes, W. Kong, L. Fernández-Sánchez, E. Merino, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964-973.
- [52] T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Chem. Commun.* **2015**.
- [53] F. Hu, X. Shao, D. Zhu, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6105-6109.
- [54] a) H. Wu, Z. Xiao, J. Wu, Y. Guo, J.-C. Xiao, C. Liu, Q.-Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 10.1002/anie.201411953; b) S. Guo, X. Zhang, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 10.1002/anie.201411807.
- [55] R. N. Haszeldine, J. M. Kidd, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1955**, 3871-3880.
- [56] a) W. Dmowski, A. Haas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2119-2124; b) W. Dmowski, A. Haas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1179-1181; c) D. J. Adams, J. H. Clark, P. A. Heath, L. B. Hansen, V. C. Sanders, S. J. Tavener, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 187-191; d) J. H. Clark, S. J. Tavener, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *85*, 169-172; e) S. J. Tavener, D. J. Adams, J. H. Clark, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 171-176.
- [57] E. H. Man, D. D. Coffman, E. L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3575-3577.
- [58] G. a. R. Brandt, H. J. Emeleus, R. N. Haszeldine, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1952**, 2198-2205.
- [59] H. J. Emeleus, D. E. Macduffie, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2597-2599.

- [60] a) L. M. Yagupolskii, O. D. Smirnova, *Zh. Org. Khim.* **1972**, *8*, 1990-1991; b) N. V. Kondratenko, V. P. Sambur, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* **1975**, *41*, 516-519; c) M. Hanack, A. Kühnle, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3047-3048; d) D. J. Adams, J. H. Clark, *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 1456-1460.
- [61] G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7450-7452.
- [62] J. Xu, X. Mu, P. Chen, J. Ye, G. Liu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3942-3945.
- [63] W. Yin, Z. Wang, Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2998-3006.
- [64] K.-P. Wang, S. Y. Yun, P. Mamidipalli, D. Lee, *Chemical Science* **2013**, *4*, 3205-3211.
- [65] Q. Xiao, J. Sheng, Q. Ding, J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 217-221.
- [66] J.-B. Liu, X.-H. Xu, Z.-H. Chen, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 897-900.
- [67] a) N. V. Kondratenko, A. A. Kolomeitsev, V. I. Popov, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1985**, 667-669; b) L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, V. P. Sambur, *Synthesis* **1975**, 721-723.
- [68] J. H. Clark, C. W. Jones, A. P. Kybett, M. A. McClinton, J. M. Miller, D. Bishop, R. J. Blade, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 249-253.
- [69] D. J. Adams, A. Goddard, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **2000**, 987-988.
- [70] a) S. Munavalli, G. W. Wagner, A. Bashir Hashemi, D. K. Rohrbaugh, H. D. Durst, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2847-2851; b) S. Munavalli, A. Bashir-Hashemi, D. K. Rohrbaugh, H. D. Durst, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 435.
- [71] D. C. Remy, K. E. Rittle, C. A. Hunt, M. B. Freedman, *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41*, 1644-1646.
- [72] M. Rueping, N. Tolstoluzhsky, P. Nikolaienko, *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19*, 14043-14046.
- [73] M. Hu, J. Rong, W. Miao, C. Ni, Y. Han, J. Hu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2030-2033.
- [74] X. Wang, Y. Zhou, G. Ji, G. Wu, M. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3093-3096.
- [75] Q. Lefebvre, E. Fava, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6617-6619.
- [76] P. Nikolaienko, R. Pluta, M. Rueping, *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 9867-9870.
- [77] J. H. Clark, H. Smith, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 223-231.
- [78] Z. Weng, W. He, C. Chen, R. Lee, D. Tan, Z. Lai, D. Kong, Y. Yuan, K.-W. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548-1552.
- [79] D. Kong, Z. Jiang, S. Xin, Z. Bai, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6046-6050.
- [80] J. Tan, G. Zhang, Y. Ou, Y. Yuan, Z. Weng, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 921-926.
- [81] Y. Huang, J. Ding, C. Wu, H. Zheng, Z. Weng, *J. Org. Chem.* **2015**, 10.1021/acs.joc.5b00144.
- [82] Q. Lin, L. Chen, Y. Huang, M. Rong, Y. Yuan, Z. Weng, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 5500-5508.
- [83] Y. Huang, X. He, H. Li, Z. Weng, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7324-7328.
- [84] a) P. Zhu, X. He, X. Chen, Y. You, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 672-677; b) C. Hou, X. Lin, Y. Huang, Z. Chen, Z. Weng, *Synthesis* **2015**, 47.
- [85] Z. Wang, Q. Tu, Z. Weng, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 830-834.
- [86] W. B. Farnham, W. J. Middleton (du Pont de Nemours, E. I., and Co., USA.), EP164124A2, **1985** [*Chem. Abstr.* 105:114600]
- [87] A. Kolomeitsev, M. Medebielle, P. Kirsch, E. Lork, G.-V. Roschenthaler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2183-2185.
- [88] a) W. Tyrre, D. Naumann, B. Hoge, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101-107; b) P. Kirsch, G. V. Roeschenthaler, G. Bissky, A. Kolomeitsev (Merck Patent GmbH, Germany), DE10254597A1, **2003** [*Chem. Abstr.* 139:68948]
- [89] M. M. Kremlev, W. Tyrre, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6101-6104.
- [90] a) C.-P. Zhang, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183-185; b) C.-P. Zhang, D. A. Vicic, *Chemistry – An Asian Journal* **2012**, *7*, 1756-1758.
- [91] K.-Y. Ye, X. Zhang, L.-X. Dai, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12106-12110.
- [92] A. A. Kolomeitsev, K. Y. Chabanenko, G. V. Röschenhaler, Y. L. Yagupolskii, *Synthesis* **1994**, 145-146.
- [93] C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2542-2545.
- [94] L. Zhai, Y. Li, J. Yin, K. Jin, R. Zhang, X. Fu, C. Duan, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10262-10266.
- [95] C. Chen, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12454-12457.
- [96] Y. Huang, X. He, X. Lin, M. Rong, Z. Weng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3284-3287.



- [97] M. Rong, D. Li, R. Huang, Y. Huang, X. Han, Z. Weng, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 5010-5016.
- [98] X. Dai, D. Cahard, *Synlett* **2015**, 26, 40-44.
- [99] S.-G. Li, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5898-5901.
- [100] E. C. Stump, *Chem. Eng. News* **1967**, 45, 44.
- [101] a) A. Haas, M. Lieb, Y. Zhang, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 30, 203-210; b) W. L. Mendelson, J. H. Liu, L. B. Killmer, S. H. Levinson, *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 298-302; c) A. Haas, M. Lieb, Y. Zhang, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 29, 311-322.
- [102] W. Gombler, G. Bollmann, *J. Fluorine Chem.* **1987**, 34, 475-485.
- [103] A. Haas, M. Lieb, Y. Zhang, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 29, 297-310.
- [104] a) S. Andreades, J. F. Harris, W. A. Sheppard, *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, 29, 898-900; b) H. Richert (Farbenfabriken Bayer A.-G. ), FR1339764, **1963** [*Chem. Abstr.* 59:54618]; c) A. Haas, V. Hellwig, *J. Fluorine Chem.* **1975**, 6, 521-532; d) R. M. Scribner, *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, 31, 3671-3682; e) H.-S. Lee, L. Geng, T. A. Skotheim (Moltech Corporation, USA ), WO 9629753, **1996** [*Chem. Abstr.* 125:147119 ]
- [105] a) A. Haas, U. Niemann, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 67-77; b) M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, F. Liebig, *J. Fluorine Chem.* **1982**, 19, 461-474; c) P. C. Belanger, J. G. Atkinson, C. S. Rooney, S. F. Britcher, D. C. Remy, *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 3234-3241.
- [106] J. Mirek, A. Haas, *J. Fluorine Chem.* **1981**, 19, 67-70.
- [107] M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *J. Fluorine Chem.* **1983**, 23, 525-540.
- [108] A. Haas, V. Hellwig, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2475-2484.
- [109] T. S. Croft, J. J. Mcbrady, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 845-849.
- [110] A. Haas, U. Niemann, *J. Fluorine Chem.* **1978**, 11, 509-518.
- [111] W. A. Sheppard, *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, 29, 895-898.
- [112] A. Haas, M. Lieb, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1079-1084.
- [113] H. Bayreuther, A. Haas, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 1418-1422.
- [114] a) M. Bauer, A. Haas, H. Muth, *J. Fluorine Chem.* **1980**, 16, 129-136; b) A. Kolasa, *J. Fluorine Chem.* **1987**, 36, 29-40.
- [115] a) V. I. Popov, A. Haas, M. Lieb, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 47, 131-136; b) W. Zankowska-Jasinska, B. Zaleska, A. Haas, *J. Fluorine Chem.* **1984**, 24, 363-368.
- [116] K. Bogdanowicz-Szwed, B. E. Kawalek, M. Lieb, *J. Fluorine Chem.* **1987**, 35, 317-327.
- [117] A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacque, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9362-9365.
- [118] A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacqué, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8551-8555.
- [119] A. Ferry, T. Billard, E. Bacqué, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 134, 160-163.
- [120] a) S. Mizuta, O. Galicia-López, K. M. Engle, S. Verhoog, K. Wheelhouse, G. Rassias, V. Gouverneur, *Chemistry – A European Journal* **2012**, 18, 8583-8587; b) R. Shimizu, H. Egami, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4577-4580.
- [121] J. Liu, L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2013**, 15, 894-897.
- [122] M. Jereb, K. Gosak, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**.
- [123] J. Sheng, J. Wu, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, 12, 7629-7633.
- [124] J. Sheng, S. Li, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 578-580.
- [125] Q. Xiao, J. Sheng, Z. Chen, J. Wu, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8647-8649.
- [126] Q. Xiao, H. Zhu, G. Li, Z. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3809-3815.
- [127] Y. Li, G. Li, Q. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 5017-5022.
- [128] F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10382-10385.
- [129] S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, F. J. Berg, G. W. Wagner, H. D. Durst, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2847-2854.
- [130] T. Bootwicha, X. Liu, R. Pluta, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 10.1002/anie.201304957.
- [131] M. Rueping, X. Liu, T. Bootwicha, R. Pluta, C. Merckens, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2508-2511.
- [132] K. Kang, C. Xu, Q. Shen, *Organic Chemistry Frontiers* **2014**, 1, 294-297.
- [133] R. Pluta, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1650-1653.
- [134] C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2046-2049.
- [135] C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9316-9320.
- [136] Q. Wang, Z. Qi, F. Xie, X. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, n/a-n/a.
- [137] E. V. Vinogradova, P. Müller, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3125-3128.
- [138] X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3457-3460.
- [139] X. Shao, T. Liu, L. Lu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4738-4741.

- [140] B. Ma, X. Shao, Q. Shen, *J. Fluorine Chem.* **2015**, in press.
- [141] X. Shao, C. Xu, L. Lu, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2015**, DOI: 10.1021/jo502645m.
- [142] X. Wang, T. Yang, X. Cheng, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12860-12864.
- [143] Q.-H. Deng, C. Rettenmeier, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 93-97.
- [144] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237-18240.
- [145] S.-Q. Zhu, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4453-4456.
- [146] H. Xiang, C. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5686-5689.
- [147] X.-L. Zhu, J.-H. Xu, D.-J. Cheng, L.-J. Zhao, X.-Y. Liu, B. Tan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2192-2195.
- [148] Y.-D. Yang, A. Azuma, E. Tokunaga, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.
- [149] Z. Huang, Y.-D. Yang, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2015**.
- [150] S. Arimori, M. Takada, N. Shibata, *Org. Lett.* **2015**, in press.
- [151] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- [152] a) B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937-2980; b) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3160; c) Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192-3193; d) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128-1137.
- [153] a) P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905-4979; b) E. Lallana, A. Sousa-Herves, F. Fernandez-Trillo, R. Riguera, E. Fernandez-Megia, *Pharm. Res.* **2012**, *29*, 1-34; c) J. Hou, X. Liu, J. Shen, G. Zhao, P. G. Wang, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2012**, *7*, 489-501; d) J. E. Hein, J. C. Tripp, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021; e) J. Kalisiak, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3171-3174; f) A. Krasiński, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237-1240; g) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; h) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110-2113; i) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [154] S. Ding, G. Jia, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1877-1880.
- [155] S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10814-10817.
- [156] in *Advanced Organic Chemistry*, Springer US, **2000**, pp. 449-508.
- [157] a) G. Pohnert, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 489-490; b) K.-H. Altmann, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1788-1789.
- [158] a) F. Hénin, A. M'boungou-M'passi, J. Muzart, J.-P. Pète, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2849-2864; b) R. Lazny, A. Nodzevska, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386-1434.
- [159] S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 8589-8593.
- [160] S. Alazet, T. Billard, *Synlett* **2015**, *26*, 76-78.
- [161] A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961.
- [162] B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794-9824.
- [163] S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 78-81.
- [164] a) I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636; b) T. Kondo, T.-A. Mitsudo, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220.
- [165] a) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944; b) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.
- [166] a) N. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241-1245; b) H.-J. Xu, Y.-Q. Zhao, T. Feng, Y.-S. Feng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2878-2884; c) C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309-4312.
- [167] a) G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156; b) J.-B. Lan, L. Chen, X.-Q. Yu, J.-S. You, R.-G. Xie, *Chem. Commun.* **2004**, 188-189; c) J.-B. Lan, G.-L. Zhang, X.-Q. Yu, J.-S. You, L. Chen, M. Yan, R.-G. Xie, *Synlett* **2004**, *2004*, 1095-1097.
- [168] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 664-674.
- [169] a) H. G. Kuivila, J. F. Reuwer Jr, J. A. Mangravite, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 3081-3090; b) K. V. Nahabedian, H. G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2167-2174; c) H. G. Kuivila, K. V. Nahabedian, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2164-2166; d) H. G. Kuivila, K. V. Nahabedian, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159-2163.
- [170] S. Alazet, E. Ismalaj, Q. Glenadel, D. Le Bars, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, n/a-n/a.

- [171] C. L. Shaffer, S. Harriman, Y. M. Koen, R. P. Hanzlik, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8268-8274.
- [172] M. Minakawa, H. Baek, Y. M. A. Yamada, J. W. Han, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5798-5801.
- [173] Y. Motoyama, K. Mitsui, T. Ishida, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150-13151.
- [174] F.-X. Felpin, E. Fouquet, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12440-12445.
- [175] J. C. Liu, Y. S. Yang, R. Y. Ji, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2633-2640.
- [176] K. J. Hale, M. Grabski, J. T. Flasz, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 370-373.
- [177] S. Strunk, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4393-4397.
- [178] X. Dong, R. Sang, Q. Wang, X.-Y. Tang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16910-16915.
- [179] R.-Y. Tang, P. Zhong, Q.-L. Lin, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 636-640.
- [180] G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312-7314.





## Chapitre 2 : Vers un nouveau groupement fluoré : NSCF<sub>3</sub>

### Sommaire

<b>1</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>146</b>
1.1	Utilisation de CF <sub>3</sub> SCl	147
1.2	Utilisation de CF <sub>3</sub> SSCF <sub>3</sub>	148
1.3	Utilisation du réactif de Shibata 3	148
1.4	Utilisation de trifluorométhanesulfénamides	148
1.4.1	Utilisation de la N-trifluorométhylthiophtalimide 2a	149
1.4.2	Utilisation de la N-trifluorométhylthiosaccharine 2c	149
1.5	Utilisation du réactif de Ruppert-Prakash et du DAST	149
<b>2</b>	<b>Résultats et discussions</b>	<b>151</b>
<b>3</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>154</b>
3.1	Généralités	154
3.2	Direct electrophilic N-trifluoromethylthiolation of amines with trifluoromethanesulfenamide	155
<b>4</b>	<b>Références bibliographiques</b>	<b>162</b>

## Chapitre 2 : Vers un nouveau groupement fluoré : NSCF<sub>3</sub>

### 1 Bibliographie

*La partie suivante fait un état de l'art de la « chimie du SCF<sub>3</sub> » de 1936 à avril 2015.*

Les sulfénamides sont des composés organiques comportant une fonction S-N, qui peuvent avoir une application dans les domaines aussi variés que la chimie médicale, l'agrochimie ou l'industrie des polymères. <sup>[1]</sup>

L'association d'un groupement CF<sub>3</sub> avec plusieurs hétéroatomes a été très peu étudiée dans la littérature, en particulier le motif trifluorométhanésulfénamide (CF<sub>3</sub>SN). Cependant certains composés avec un motif CF<sub>3</sub>SN ont déjà été étudiés en agrochimie et chimie médicinale (Figure 1).<sup>[2]</sup> D'un point de vue physico-chimique, le motif CF<sub>3</sub>SN posséderait un paramètre de Hansh  $\pi_R = 1,50$ .<sup>[3]</sup> Cette valeur, légèrement supérieure au paramètre de Hansh du groupement CF<sub>3</sub>S, pourrait présenter un certain intérêt dans le développement de composés bioactifs.

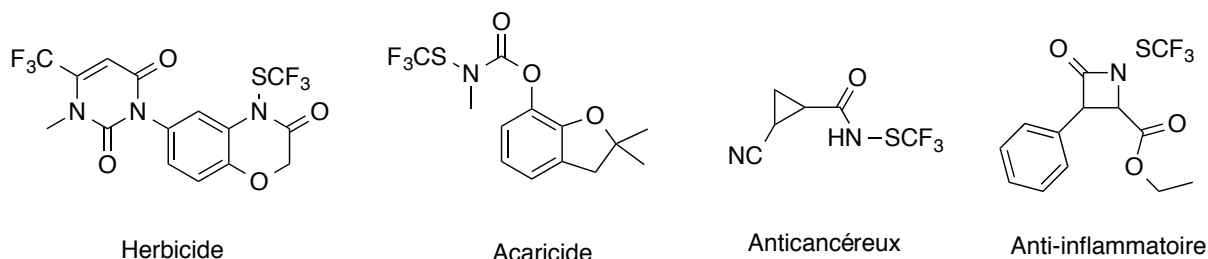


Figure 1

Par le passé, un nombre restreint de méthodes a été développé pour permettre la transformation d'amines ou d'amides en trifluorométhanésulfénamides, souvent via l'utilisation de CF<sub>3</sub>SCl. Avec le récent intérêt pour la chimie du SCF<sub>3</sub>, de nouvelles méthodes ont vu le jour.

## 1.1 Utilisation de CF<sub>3</sub>SCI

Bien que CF<sub>3</sub>SCI soit un gaz très toxique, son utilisation est de loin la plus décrite dans la littérature pour l'obtention de trifluorométhanesulfénamides. Les équipes de Haas, Shreeve et Manuvalli ont montré que CF<sub>3</sub>SCI pouvait réagir avec des amines primaires, secondaires, mais également avec des amides (Schéma 1).<sup>[4],[5]</sup>

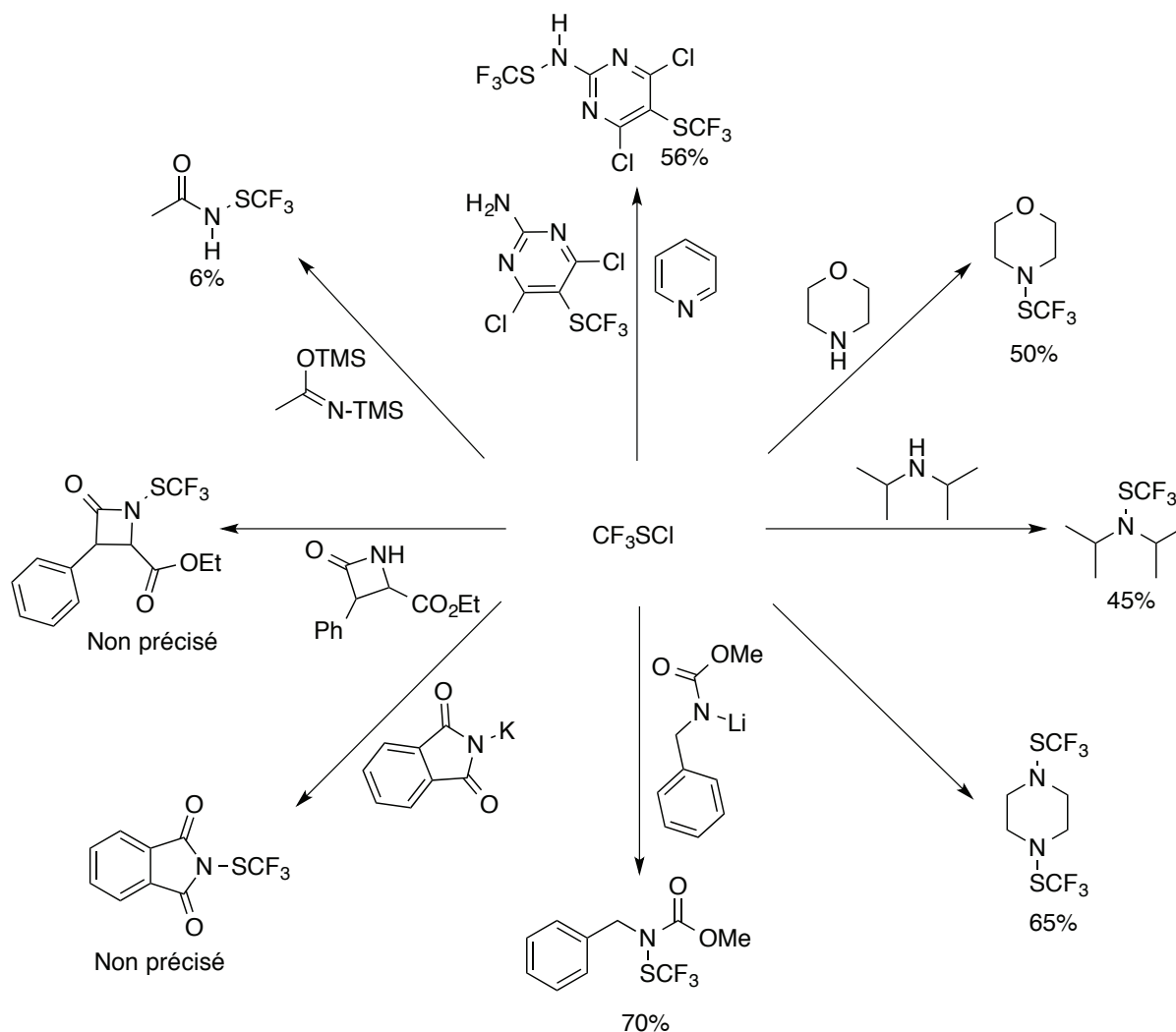


Schéma 1

Hass *et coll.* ont montré qu'il était possible d'effectuer une réaction de transamination à partir de pyrrole ou imidazole trifluorométhylsulfanylés au CF<sub>3</sub>SCI (Schéma 2).<sup>[4b]</sup>

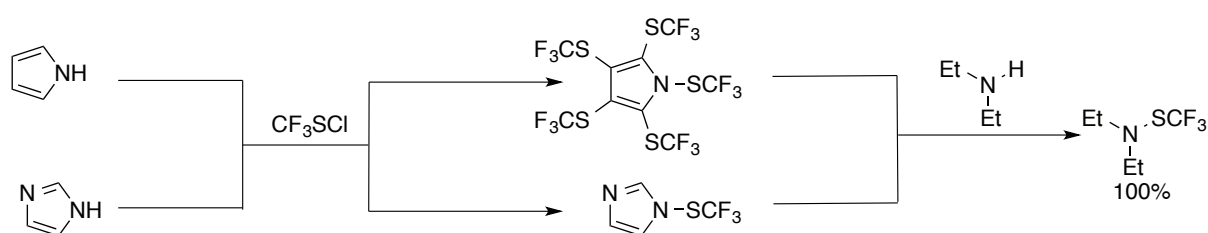


Schéma 2

## 1.2 Utilisation de CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>

Une autre voie consiste à faire réagir une amine primaire ou secondaire sur le disulfure de bis-(trifluométhyle) (CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>) en présence de dichlorure de soufre (SCl<sub>2</sub>) comme agent chlorant (Schéma 3).<sup>[6]</sup> Néanmoins, l'inconvénient majeur de cette réaction réside dans l'utilisation de disulfure de bis-(trifluométhyle) qui s'avère très toxique et difficile d'utilisation, vu son bas point d'ébullition.<sup>[4a]</sup>

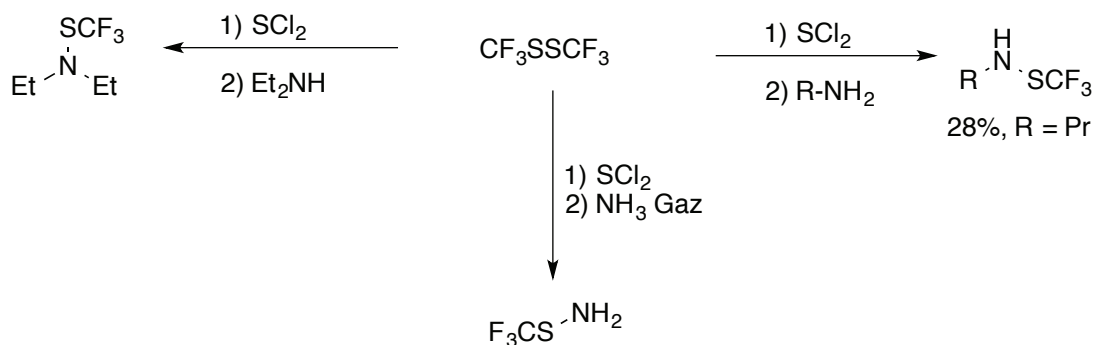


Schéma 3

Dans ces conditions, la chloration du disulfure de bis-(trifluométhyle) revient à générer *in situ* du CF<sub>3</sub>SCI, plus réactif que CF<sub>3</sub>SSCF<sub>3</sub>, qui peut réagir avec des amines ou de l'ammoniac pour former la trifluorométhylsulfanylamine (CF<sub>3</sub>SNH<sub>2</sub>).

## 1.3 Utilisation du réactif de Shibata 3

En 2015, le groupe de Shibata a développé le réactif **3**, capable d'introduire le groupement SCF<sub>3</sub> sur une amine primaire ou secondaire. La réaction est catalysée au difluorure de cuivre dans la NMP.<sup>[7]</sup>

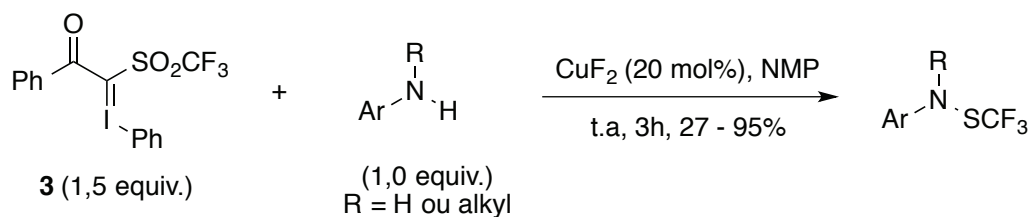


Schéma 4

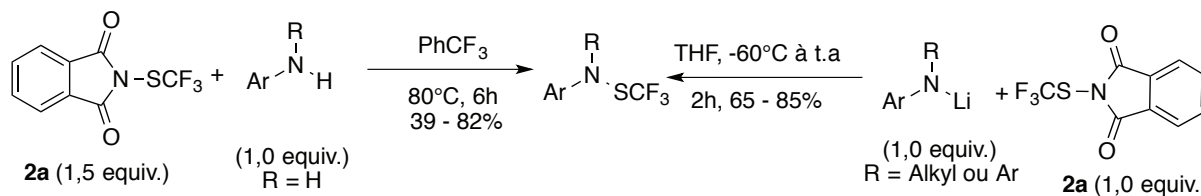
Il est important de noter que cette réaction est limitée aux amines aromatiques. Les auteurs n'ont pas décrit la trifluorométhylthiolation d'alkyl-amines ou d'amides.

## 1.4 Utilisation de trifluorométhanesulfénamides

Une autre méthode pour former la fonction N-SCF<sub>3</sub> sur une amine primaire ou secondaire a été développée par plusieurs équipes à partir de trifluorométhanesulfénamides *via* une réaction de transamination.

### 1.4.1 Utilisation de la N-trifluorométhylthiophtalimide **2a**

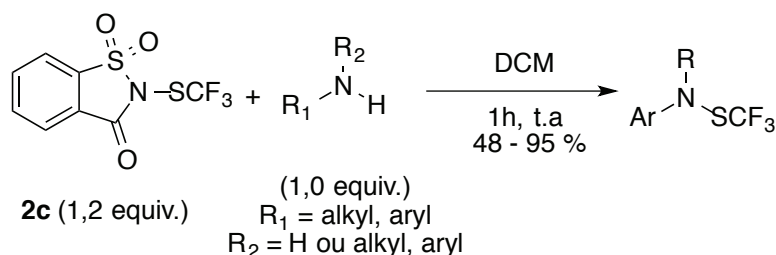
En 2014, le groupe de Rueping a synthétisé le trifluorométhylthiophtalimide **2a** à partir du *N*-chlorophtalimide et de CuSCF<sub>3</sub>.<sup>[8]</sup> Ce groupe a décrit la synthèse de trifluorométhanésulfénamides secondaires et tertiaires en faisant réagir **2a** avec des amines ou des amidures (schéma 5).<sup>[9]</sup>



Les amines primaires (R-NH<sub>2</sub>) réagissent avec **2a** dans le trifluorométhylbenzène à 80°C avec de bons rendements, tandis que pour les amines secondaires, il est nécessaire de générer préalablement l'amidure de lithium à base température. Des amines primaires chirales ont été trifluorométhylthiolées et les excès énantiomériques ont été conservés.

### 1.4.2 Utilisation de la N-trifluorométhylthiosaccharine **2c**

Suite aux travaux de Rueping sur la synthèse de **2a**, le groupe de Shen et Lu ont développé, selon la même méthode, le réactif trifluorométhylthiosaccharine **2c**.<sup>[10]</sup>



Le réactif **2c** se comporte comme le trifluorométhylthiophtalimide **2a** et est capable d'effectuer le transfert du groupement SCF<sub>3</sub> d'un azote à l'autre. Il est important ici de noter qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser un amidure pour obtenir de bons rendements. Il est également possible, avec cette méthode, de trifluorométhylsulfanyler des amines primaires chirales en conservant les excès énantiomériques.

## 1.5 Utilisation du réactif de Ruppert-Prakash et du DAST

En 2009, Billard et al. ont décrit la première méthode, après CF<sub>3</sub>SCI, de synthèse de trifluorométhanésulfénamides (R-NHSCF<sub>3</sub>) à partir d'amines primaires.<sup>[11]</sup> Cette réaction fait intervenir le réactif de Ruppert-Prakash et du DAST.

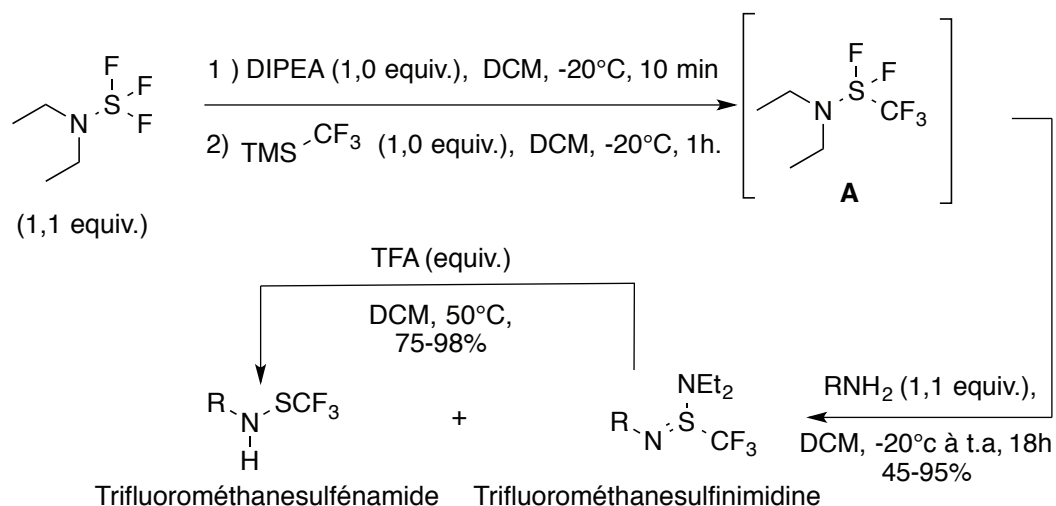


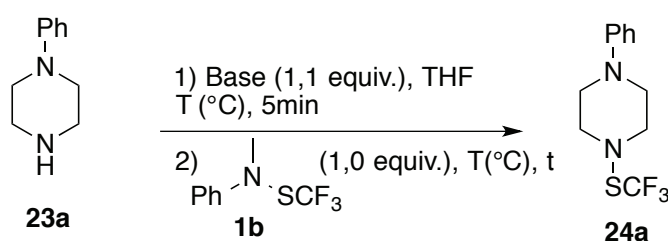
Schéma 7

Le mécanisme, décrit par les auteurs, utilise comme intermédiaire clé le *N*-(difluoro(trifluorométhyl))-λ<sup>4</sup>-sulfanyl)-*N,N'*-diéthylamine **A**, généré par réaction du TMSCF<sub>3</sub>, du DAST et d'une amine tertiaire, comme base de Lewis. Cet intermédiaire va réagir avec une amine primaire. En fonction de l'amine primaire utilisée, deux composés peuvent être obtenus. Si l'amine primaire est suffisamment basique, le trifluorométhanesulfénamide (R-NHSCF<sub>3</sub>) est obtenu, mais si l'amine primaire est difficilement protonable (sulfonamide, carbamate), la trifluorométhanesulfinamide est obtenue. Dans le cas de certaines amines, un mélange de sulfénamide et sulfinamide peut être obtenu. La trifluorométhanesulfinamide peut être convertie en trifluorométhanesulfénamide par traitement avec un acide fort, comme le TFA ou l'acide sulfurique dans le DCM. Néanmoins, vu le mécanisme décrit par les auteurs, seules les amines primaires peuvent être trifluorométhylsulfanylées via ce procédé. Les trifluorométhanesulfénamides (R-NHSCF<sub>3</sub>) peuvent être engagées dans des réactions d'alkylation, afin de les fonctionnaliser et obtenir des composés secondaires.<sup>[3]</sup> Mais il serait intéressant de pouvoir obtenir ces trifluorométhanesulfénamides directement.

## 2 Résultats et discussions

Le composé *N*-trifluorométhylthio-*N*-méthylaniline **1b** a montré une bonne réactivité vis à vis de nucléophiles forts, comme des lithiens ou des réactifs de Grignards. <sup>[12]</sup> Dans l'optique de synthétiser de nouveaux trifluorométhanesulfénamides, nous avons émis l'hypothèse que **1b** pouvait réagir avec des amidures secondaires pour effectuer une réaction de transamination. Il est important de noter qu'avant les travaux présentés ci-dessus, aucune autre méthode, hormis celle avec CF<sub>3</sub>SCI, ne permettait de synthétiser des trifluorométhanesulfénamides secondaires en une seule étape.

La réaction a été optimisée avec le phénylpipérazine **23a**.



Entrée	Base	T	t	24a <sup>[a]</sup>
1	BuLi	-78°C	15 min.	65%
2	BuLi	0°C	15 min.	86%
3	BuLi	0°C	3 h	84%
4	NaH	0°C	15 min.	0
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80°C	2 h 30	0

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne

Tableau 1

Après déprotonation avec du BuLi dans le THF, la *N*-trifluorométhylthio-*N*-méthylaniline **1b** est ajoutée dans le milieu réactionnel. Le composé attendu **24a** est obtenu après 15 minutes de réaction avec un bon rendement. Afin d'améliorer la cinétique de la réaction, la déprotonation et la transamination ont été effectuées à 0°C (Entrées 1 et 2). Un temps de réaction plus long n'augmente pas le rendement, la réaction semble être terminée en 15 minutes (Entrées 2 et 3). L'utilisation d'autres bases avec des cations sodium ou césium n'a pas permis d'obtenir le produit **24a**. Seul l'amidure de lithium s'est révélé efficace. Le caractère de Lewis plus fort du lithium semble nécessaire pour activer **1b**, comme déjà observé avec les alcynes terminaux. <sup>[12a]</sup> Ces conditions optimales ont été appliquées à différentes amines.



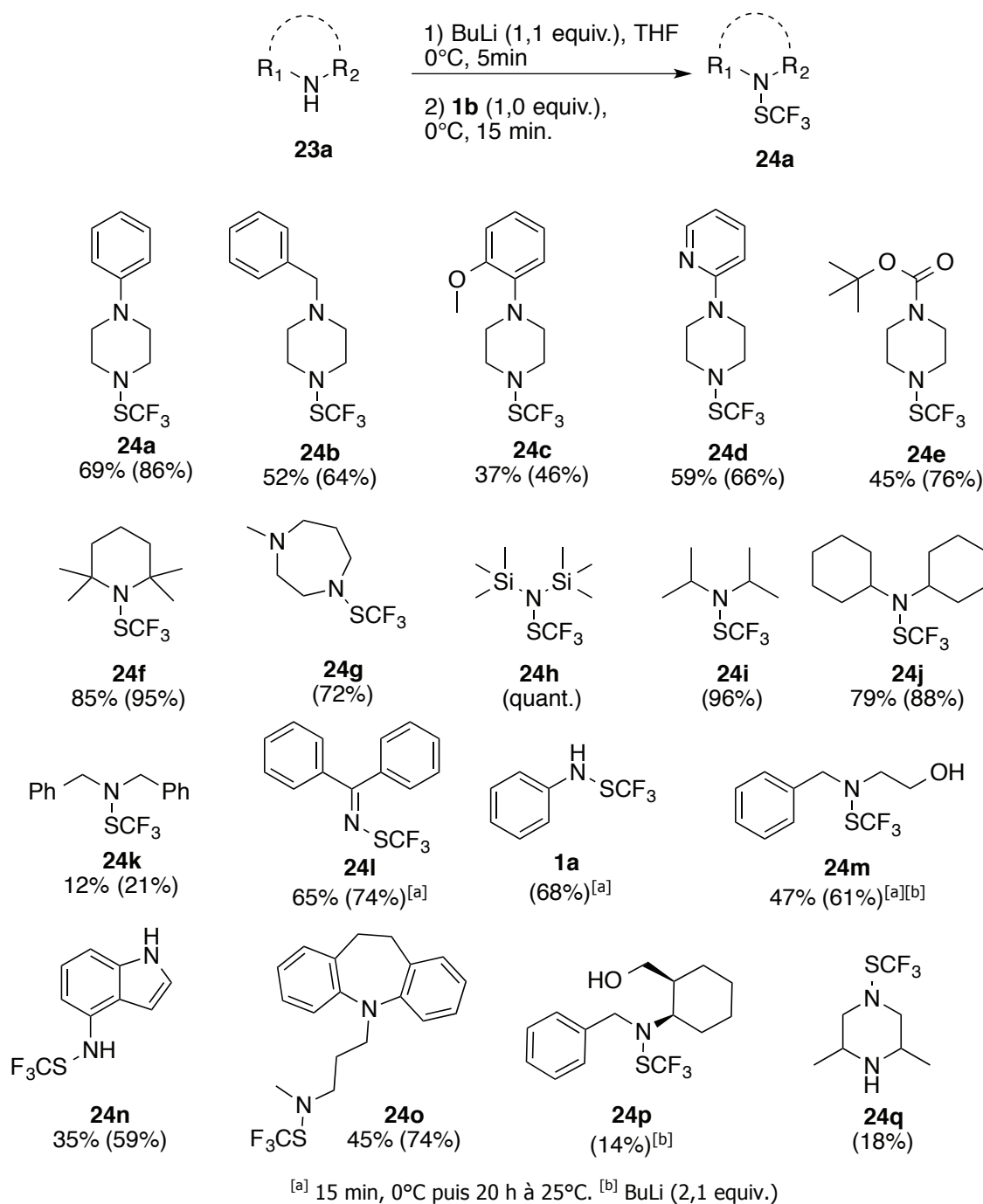


Schéma 8. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

La réaction donne, généralement, de bons rendements avec diverses amines secondaires (**24a–j**). En raison de leurs fortes volatilités, certains produits (**24g**, **24h**, **24i**) n'ont pas pu être isolés. Une imine a pu également être trifluorométhylthiolée (**24l**) avec un bon rendement. La méthode est également compatible avec les amines primaires, car le composé **1a** peut également être obtenu. Les amino-alcools et les bis-amines peuvent aussi effectuer une réaction de transamination (**24m**, **24n**). Dans ce cas, il faut utiliser 2,1 équivalents de BuLi et un temps de réaction plus long (20h). Cependant, dans ce cas, la réaction semble être un peu plus sensible car deux produits ont donné des rendements moyens (**24p**, **24q**). Cette nouvelle méthode a été appliquée à la synthèse d'un dérivé

d'antidépresseur, la trifluorométhylthio-imipramine (**24o**) avec un bon rendement. Néanmoins certains produits n'ont pas pu être synthétisés ou ont donné de faibles rendements (**24k**, **24r**, **24s**, **2a**) avec **1b**. Il est cependant possible d'effectuer la même réaction avec la seconde génération de trifluorométhanésulfénamide **1d**, plus réactive.

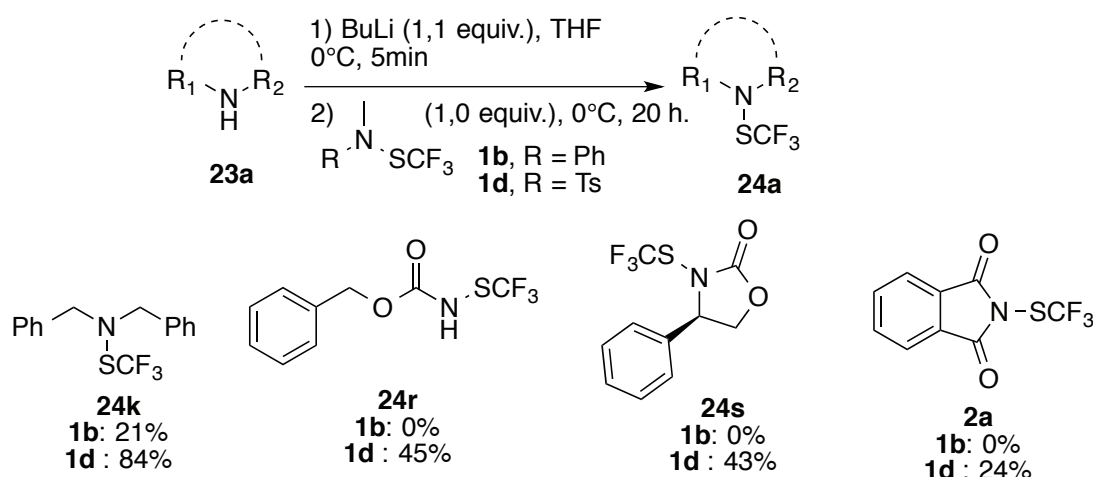


Schéma 9. Rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Avec la même méthode, il est alors possible d'obtenir, avec des rendements corrects, les produits (**24k**, **24r** et **24s**), qui ne donnaient pas de bon résultats avec **1b**. Ce qui confirme bien la réactivité supérieure de la seconde génération **1d**. Il est également important de noter qu'il est possible de synthétiser, avec un rendement moindre le réactif de trifluorométhylthiolation **2a**, décrit par Munavelli et récemment réutilisé par le groupe de Rueping.

En conclusion, les trifluorométhanésulfénamides **1b** et **1d** sont des réactifs efficaces pour la trifluorométhylthiolation électrophile d'amines, ce qui ouvre un nouvel accès à une nouvelle famille de trifluorométhylsulfanylamines.<sup>[13]</sup> Ces composés appartiennent à une nouvelle catégorie de produit qui pourraient avoir des propriétés intéressantes pour des applications variées, en particulier en chimie médicinale, en raison des caractéristiques du motif CF<sub>3</sub>SN.

## 3 Partie expérimentale

### 3.1 Généralités

#### Nomenclature et attribution

Le nom des molécules est donnée en anglais suivant la nomenclature *IUPAC*. Seules l'attribution des produits inconnus dans la littérature a été réalisée, suivant une numérotation arbitraire qui peut différer de la nomenclature *IUPAC*. L'attribution des produits déjà décrits dans la littérature ne sera pas donnée.

#### Solvants

Toutes les expériences sensibles à l'air et/ou à l'humidité ont été réalisées dans une verrerie séchée et inertée sous azote à l'aide d'une rampe à vide, et avec des solvants anhydres. Les solvants anhydres ont été achetés directement chez le fournisseur Sigma-Aldrich, inertés et sous septum. Les autres solvants ont également été achetés chez sigma-Aldrich et utilisés tels quels.

#### Chromatographie sur couche mince

Les plaques CCM qui ont été utilisées pour la suivie de réaction sont de marque Macherey -Nagel, modèle ALUGRAM SIL G/UV254, 0.20 mm sur support en aluminium. Les produits ont été observés à l'aide de d'un rayonnement UV à 254 nm et au permanganate de potassium.

#### Chromatographie sur gel de silice

Les purifications par flash chromatographie sur gel de silice ont été réalisées sous pression d'air comprimé avec une silice Macherey-Nagel Kieselgel, Silica 60M, 0.04-0.063 mm.

#### Analyse RMN

Les spectres RMN du proton (<sup>1</sup>H), carbone (<sup>13</sup>C) et fluor (<sup>19</sup>F) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AVL300 et AV400 au sein du Centre Commun de RMN de l'Université Lyon1. Le solvant de référence utilisé est le chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>), sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au TMS pour <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C et par rapport au CFCl<sub>3</sub> pour <sup>19</sup>F. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour les multiplicités sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Pour le suivi des réactions par RMN <sup>19</sup>F, l'étalon interne permettant le dosage est le (trifluorométhoxy)benzène (PhOCF<sub>3</sub>, δ = -58.30 ppm, s).

#### Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de biologie et pharmacologie analytique de l'hôpital universitaire La Sapienza de Rome.

### Point de fusion

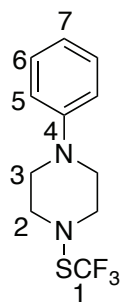
Les points de fusion ont été réalisés sur un banc Kofler et étalonnés avec la substance indiquée avec le produit analysé.

## 3.2 Direct electrophilic N-trifluoromethylthiolation of amines with trifluoromethanesulfenamide

### Typical procedure :

A dry and nitrogen-flushed-10 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with amine **23** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. The reaction mixture was cooled to 0°C and BuLi solution (0.55 or 1.05 mmol, 2.45 M in THF, 1.1 or 2.1 equiv) was added. After 5 min of stirring, **1b** or **1d** (0.5 mmol, 1 equiv) was added at 0°C and the reaction was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard. Reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and EtOAc was added. The organic phase was washed with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash chromatography to give the expected product **24**.

### 1-Phenyl-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]piperazine (24a)



(Chromatographic solvent = 95/5 : Cyclohexane/EtOAc)

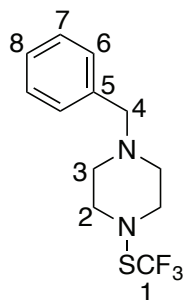
Translucent liquid.

<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.24 (m, 2H<sub>6</sub>), 6.84 (m, 3H<sub>5, 7</sub>), 3.38 (m, 4H<sub>3</sub>), 3.19 (m, 4H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ = 151.3 (C<sub>4</sub>), 129.3 (C<sub>6</sub>), 130.6 (q, J = 321 Hz, C<sub>1</sub>), 120.4 (C<sub>7</sub>), 116.8 (C<sub>5</sub>), 52.3 (C<sub>3</sub>), 50.8 (C<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -46.53 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S : C 50.37, H 5.00, N 10.68, S 12.22 ; Found : C 50.14, H 4.71, N 10.59, S.1202.

**1-Benzyl-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]piperazine (24b)**

(Chromatographic solvent = Cyclohexane/EtOAc : 95/5)

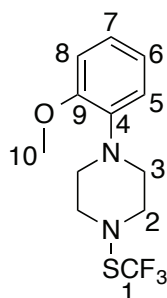
Yellow liquid.

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.28-7.10 (m, 5H<sub>6,7,8</sub>), 3.41 (s, 2H<sub>4</sub>), 3.18 (m, 4H<sub>3</sub>), 2.37 (m, 4H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 137.8 (C<sub>5</sub>), 131.5 (q,  $J$  = 322 Hz, C<sub>1</sub>), 129.2 (C<sub>6</sub>), 128.4 (C<sub>8</sub>), 127.3 (C<sub>7</sub>), 62.9 (C<sub>4</sub>), 57.1 (C<sub>3</sub>), 54.0 (C<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = 46.73 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S : C 52.16, H 5.47, N 10.14, S 11.60; Found: C 52.45, H 5.37, N 9.97, S 11.45.

**1-(2-Methoxyphenyl)-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]piperazine (24c)**

(Chromatographic solvent = Cyclohexane/EtOAc : 95/5)

Pale Yellow liquid.

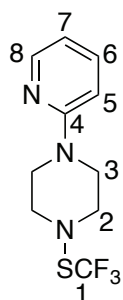
<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 6.99-6.75 (m, 5H<sub>5,6,7,8</sub>), 3.79 (s, 3H<sub>10</sub>), 3.37 (m, 4H<sub>3</sub>), 3.00 (m, 4H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 152.3 (C<sub>9</sub>), 140.8 (C<sub>4</sub>), 131.5 (q,  $J$  = 322 Hz, C<sub>1</sub>), 123.5 (C<sub>8</sub>), 121.1 (C<sub>5</sub>), 118.5 (C<sub>7</sub>), 111.3 (C<sub>6</sub>), 57.3 (C<sub>3</sub>), 55.5 (C<sub>10</sub>), 51.9 (C<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -46.60 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>SO : C 49.30, H 5.17, N 9.58, S 10.97; Found: C 49.49, H 4.93, N 9.49, S 10.87.

**1-(Pyridin-2-yl)-4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]piperazine (24d)**



(Chromatographic solvent = Cyclohexane/EtOAc : 95/5)

Orange oil.

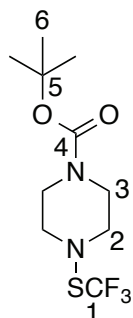
<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 8,18 (ddd,  $J$  = 4.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H<sub>8</sub>), 7.49 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.9, 2.0 Hz, 1H<sub>6</sub>), 6.70-6.59 (m, 2H<sub>5,7</sub>), 3.58 (m, 4H<sub>3</sub>), 3.36 (m, 4H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 159.2 (C<sub>4</sub>), 148.1 (C<sub>8</sub>), 137.8 (C<sub>6</sub>), 131.4 (q,  $J$  = 320 Hz, C<sub>1</sub>), 113.9 (C<sub>7</sub>), 107.4 (C<sub>5</sub>), 56.8 (C<sub>3</sub>), 46.5 (C<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -46.63 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S : C 45.62, H 4.59, N 15.96, S 12.18; Found: C 45.87, H 4.29, N 16.15, S 12.19.

#### tert-Butyl 4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperazine-1-carboxylate (24e)



(Chromatographic solvent = Cyclohexane/EtOAc : 95/5)

Pale Yellow liquid.

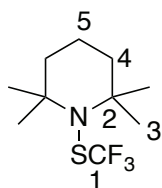
<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 3.46 (m, 4H<sub>3</sub>), 3.21 (m, 4H<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 154.5 (C<sub>4</sub>), 131.2 (q,  $J$  = 325 Hz, C<sub>1</sub>), 80.3 (C<sub>5</sub>), 56.9 (C<sub>2</sub>), 44.7 (C<sub>3</sub>), 28.5 (C<sub>6</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -46.79 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S : C 41.95, H 5.98, N 9.78, S 11.20; Found: C 42.27, H 6.26, N 9.87, S 11.49.

#### 2,2,6,6-Tetramethyl-1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperidine (24f)



(Chromatographic solvent = Pentane)

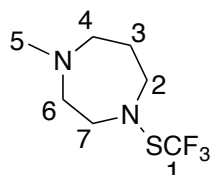
Translucent liquid. Product was isolated with small amount of pentane.

<sup>1</sup>H NMR: δ = 1.67-1.48 (m, 6H<sub>4,5</sub>), 1.28 (s, 6H<sub>3</sub>), 1.26 (s, 6H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ = 129.9 (q, *J* = 325 Hz, C<sub>1</sub>), 60.12 (C<sub>2</sub>), 40.73 (C<sub>4</sub>), 25.65 (C<sub>3</sub>), 17.21 (C<sub>5</sub>).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -54.56 (s, 3F).

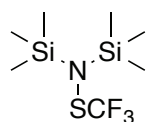
### 1-Methyl-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,4-diazepane (24g)



<sup>1</sup>H NMR: δ = 3.45 (m, 4H<sub>4,6</sub>), 2.58 (m, 4H<sub>2,7</sub>), 2.37 (s, 3H<sub>5</sub>), 1.83 (m, 2H<sub>3</sub>).

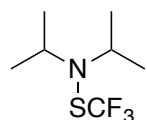
<sup>19</sup>F NMR: δ = -51.59 (s, 3F).

### 1,1,1-Trimethyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-N-(trimethylsilyl)silanamine (24h)



<sup>19</sup>F NMR: δ = -52.37 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[4j]</sup>)

### N-Isopropyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]propan-2-amine (24i)



<sup>19</sup>F NMR: δ = -53.42 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[4j]</sup>)

### N-Cyclohexyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]cyclohexanamine (24j)



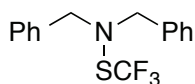
(Chromatographic solvent = Pentane)

Translucent oil.

<sup>1</sup>H NMR: δ = 2.88 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 8H), 1.61-0.79 (m, 12H).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -53.81 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[5]</sup>)

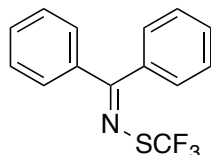
### N-Benzyl-1-phenyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanamine (24k)



<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.49-7.37 (m, 10H), 4.35 (s, 4H)

<sup>19</sup>F NMR: δ = -47.72 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[9]</sup>)

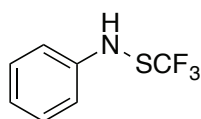
### Diphenylmethanone S-(trifluoromethyl)thioxime (24l)



<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.61 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 2H).

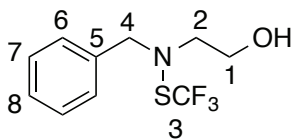
<sup>19</sup>F NMR: δ = -50.70 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[10]</sup>)

### N-[(Trifluoromethyl)sulfanyl]aniline (1a)



<sup>19</sup>F NMR: δ = (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[11]</sup>)

### 2-{Benzyl[(trifluoromethyl)sulfanyl]amino}ethanol (24m)



Chromatographic solvent = Cyclohexane/EtOAc: 80/20)

Yellow liquid.

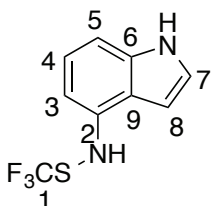
<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.39-7.30 (m, 5H<sub>6, 7, 8</sub>), 4.35 (s, 2H<sub>4</sub>), 3.75 (m, 2H<sub>1</sub>), 3.21 (m, 2H<sub>2</sub>), 1.79 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR: δ = 137.5 (C<sub>5</sub>), 132.8 (q, J = 311 Hz, C<sub>3</sub>), 128.8 (C<sub>6</sub>), 128.6 (C<sub>7</sub>), 128.1 (C<sub>8</sub>), 64.7 (C<sub>4</sub>), 60.1 (C<sub>1</sub>), 58.9 (C<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -50.71 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NOS : C 47.80, H 4.81, N 5.57, S 12.76; Found: C 47.98, H 4.54, N 5.85, S 12.57.

### N-[(Trifluoromethyl)sulfanyl]-1H-indol-7-amine (24n)



Chromatographic solvent = Cyclohexane/EtOAc: 80/20)

Yellow liquid.



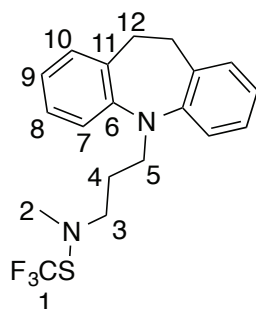
<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 8.23 (s, 1H, H-N), 7.23- 7.14 (m, 2H<sub>7,4</sub>), 7.08 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H<sub>3</sub>), 7.06 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H<sub>5</sub>), 6.51 (m, 1H<sub>8</sub>), 5.37 (s, 1H, H-N).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 137.9 (C<sub>2</sub>), 136.8 (C<sub>6</sub>), 129.6 (q,  $J$  = 323 Hz, C<sub>1</sub>), 123.5 (C<sub>7</sub>), 123.1 (C<sub>3</sub>), 118.1 (C<sub>9</sub>), 105.3 (C<sub>4</sub>), 103.9 (C<sub>5</sub>), 98.2 (C<sub>8</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -53.19 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S : C 46.55, H, 3.04, N 12.06, S 13.81; Found: C 46.84, H 2.72, N 12.39, S 13.96.

**3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N-methyl-N-[(trifluoromethyl)sulfanyl]propan-1-amine (24o)**



(Chromatographic solvent = Cyclohexane/EtOAc : 98/2)

Yellow oil.

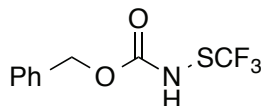
<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.21-6.99 (m, 6H<sub>8,9,10</sub>), 7.01-6.83 (m, 2H<sub>7</sub>), 3.75 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H<sub>5</sub>), 3.17 (s, 4H<sub>12</sub>), 3.09 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H<sub>3</sub>), 2.88 (s, 3H<sub>2</sub>), 1.84 (m, 2H<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 148.3 (C<sub>6</sub>), 134.4 (C<sub>11</sub>), 131.7 (q,  $J$  = 320 Hz, C<sub>1</sub>), 130.0 (C<sub>9</sub>), 126.5 (C<sub>8</sub>), 122.7 (C<sub>10</sub>), 119.9 (C<sub>7</sub>), 58.2 (C<sub>3</sub>), 47.7 (C<sub>5</sub>), 47.4 (C<sub>2</sub>), 32.3 (C<sub>12</sub>), 26.5 (C<sub>4</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -47.52 (s, 3F).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S : C 62.28, H 5.78, N 7.64, S 8.75; Found: C 62.57, H 5.98, N 7.46, S 8.57.

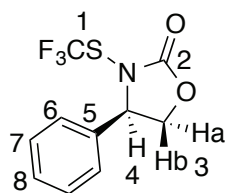
**Benzyl N-[(trifluoromethyl)sulfanyl]carbamate (24r)**



<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.43-7.39 (massif, 5H), 6.15 (NH), 5.42 (s, 2H).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -53.31 (s, 3F). (in accordance with literature <sup>[11]</sup>)

**(4R)-4-phenyl-3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1,3-oxazolidin-2-one (24s)**

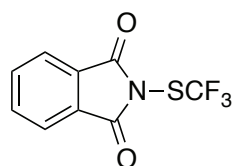


<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.44 (m, 3H<sub>7,8</sub>), 7.29 (m, 2H<sub>6</sub>), 5.00 (dd,  $J$  = 8.7, 6.8 Hz, 1H<sub>4</sub>), 4.79 (dd,  $J$  = 8.9, 8.9 Hz, 1H<sub>3a</sub>), 4.35 (dd,  $J$  = 9.0, 6.8 Hz, 1H<sub>3b</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 157.1 (C<sub>2</sub>), 136.2 (C<sub>5</sub>), 130.3 (C<sub>8</sub>), 129.8 (C<sub>7</sub>), 128.8 (q,  $J$  = 320 Hz, C<sub>1</sub>), 127.5 (C<sub>6</sub>), 70.0 (C<sub>3</sub>), 63.5 (C<sub>4</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -48.79 (s, 3F).

### ***N*-(trifluoro- methylthio)phthalimide (2a)**



<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -53.31 (s, 3F). (in accordance with literature<sup>[8]</sup>).

## 4 Références bibliographiques

- [1] L. Craine, M. Raban, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 689-712.
- [2] a) R. A. Firestone, P. L. Barker, J. M. Pisano, B. M. Ashe, M. E. Dahlgren, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2255-2262; b) C. P. Dorn, P. E. Finke, M. Maccoss, J. B. Doherty, S. K. Shah, W. K. Hagmann EP0481671A1, **1992** [*Chem. Abstr.* ; c) P. Davies, J. B. Doherty, P. E. Finke, J. L. Humes, E. S. Leudke, M. Maccoss, R. A. Mumford, S. K. Shah GB2266527A, **1993** [*Chem. Abstr.* ; d) T. Tabuchi, T. Yamamoto, M. Nakayama WO2000065913A1, **2000** [*Chem. Abstr.* ; e) M. Nakayama, M. Yamada WO2002054867A1, **2002** [*Chem. Abstr.* ; f) O. Schallner, H. G. Schwarz, D. Hoischen, K. H. Linker, M. W. Drewes, P. Dahmen, D. Feucht, R. Pontzen WO2002006277A1, **2002** [*Chem. Abstr.* ; g) K. K. Sahu, V. Ravichandran, V. K. Mourya, R. K. Agrawal, *Med. Chem. Res.* **2007**, *15*, 418-430.
- [3] A. Ferry, University of Lyon (Lyon, France), **2007**.
- [4] a) E. C. Stump, *Chem. Eng. News* **1967**, *45*, 44; b) D. M. Ceacareanu, M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3325-3331; c) O. D. Gupta, W. A. Kamil, J. N. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2126-2129; d) M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, R. Wille, M. Yazdanbakhsh, *Rev. Chim. Miner.* **1986**, *23*, 485-496; e) A. Haas, M. Lieb, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1079-1084; f) M. Geisel, R. Mews, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1675-1677; g) A. Haas, M. Lieb, B. Schwederski, *Rev. Roum. Chim.* **1987**, *32*, 1219-1224; h) D. Kost, H. Egozy, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4909-4913; i) R. A. Firestone, P. L. Arker, J. M. Isano, B. M. She, M. E. Ahlgren, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2255-2262; j) A. Kolasa, M. Lieb, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *70*, 45-47; k) S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, F. J. Berg, G. W. Wagner, H. D. Durst, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2847-2854; l) S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, H. D. Durst, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 1109-1116; m) S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, W. G. Wagner, H. D. Durst, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2003**, *178*, 107-113.
- [5] L. M. Yagupol'skii, A. V. Bezdudnyi, Y. L. Yagupol'skii, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1275-1279.
- [6] M. E. Peach, *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 429-432.
- [7] Z. Huang, Y.-D. Yang, E. Tokunaga, N. Shibata, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, n/a-n/a.
- [8] R. Pluta, P. Nikolaienko, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1650-1653.
- [9] R. Pluta, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17315-17318.
- [10] C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316-9320.
- [11] A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacque, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9362-9365.
- [12] a) F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382-10385; b) S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10814-10817.
- [13] S. Alazet, K. Ollivier, T. Billard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2354-2357.



## Chapitre 3 : Extension à la perfluoroalkylthiolation

### Sommaire

<b>1</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>164</b>
1.1	Par voie indirecte	164
1.1.1	Utilisation d'iode hypervalent	164
1.1.2	Utilisation de R <sub>F</sub> -I	165
1.1.3	Utilisation de R <sub>F</sub> -CO <sub>2</sub> K	166
1.2	Par voie directe	167
<b>2</b>	<b>Résultats et discussions</b>	<b>169</b>
2.1	Synthèse des réactifs	169
2.2	Réaction de pentafluoroéthylthiolation	170
2.2.1	Utilisation du composé <b>1f</b>	170
2.2.2	Utilisation du composé <b>1h</b>	170
<b>3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>174</b>
<b>4</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>175</b>
4.1	Généralités	175
4.2	Synthesis of reagents <b>1f</b> and <b>1h</b>	176
4.3	Pentafluoroethylthiolation of terminal alkynes	177
4.4	Pentafluoroethylthiolation of secondary amine	179
4.5	Pentafluoroethylthiolation of carbonyls compounds	180
4.6	Pentafluoroethylthiolation of grignard reagents	181
4.7	Pentafluoroethylthiolation of electron rich arenes by S <sub>E</sub> Ar	182
<b>5</b>	<b>Références bibliographiques</b>	<b>183</b>

## Chapitre 3 : Extension à la perfluoroalkylthiolation

### 1 Bibliographie

Les groupements perfluorés représentent des groupements très intéressants dans de nombreux domaines industriels. Par exemple, dans l'industrie pharmaceutique, certains médicaments possèdent une chaîne perfluorée, comme le Fulvestrant, commercialisé par la société Astrazeneca.

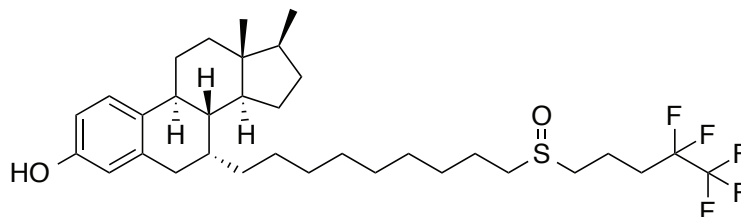


Figure 1

Dans la chimie des matériaux, certains composés utilisent de longues chaînes fluorocarbonées, comme dans les liquides perfluorés, les tensioactifs perfluorés, ou dans les fibres Gore-Tex. L'association d'une chaîne perfluorée avec un atome de soufre pourrait donner accès à de nouvelles propriétés dans les molécules cibles. A ce jour, il existe peu de méthodes pour introduire ce groupement  $R_fS$ .

#### 1.1 Par voie indirecte

Dans ce paragraphe, nous allons détailler les différentes sources de donneur de  $R_f$  qui ont été étudiées dans le cadre de la perfluoroalkylation de composés soufrés.

##### 1.1.1 Utilisation d'iode hypervalent

Un des tout premiers exemples de perfluoroalkylation de thiols, en 1978, a été réalisé par Yagupolskii <sup>[1]</sup> à partir d'un composé iode hypervalent comportant une chaîne perfluoroalkyle comme agent électrophile (Schéma 1). Il est important de noter que seuls les thiolates de sodium aromatiques substitués en position *para* ont été engagés dans la réaction de perfluoroalkylation.

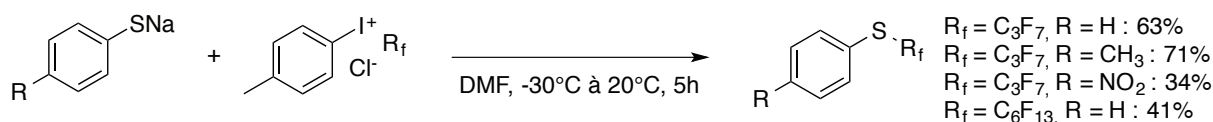
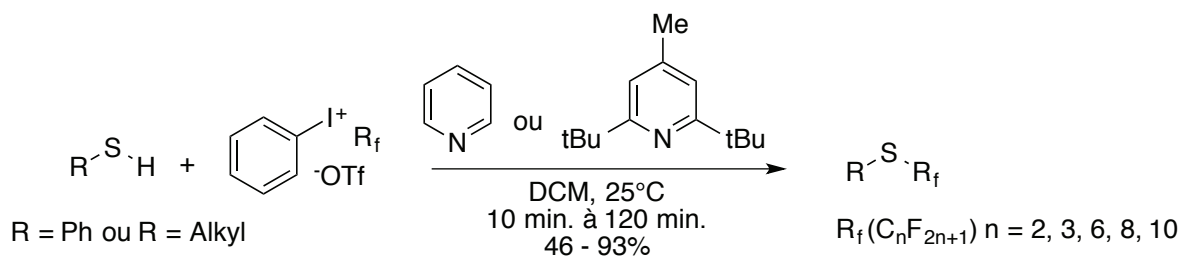


Schéma 1

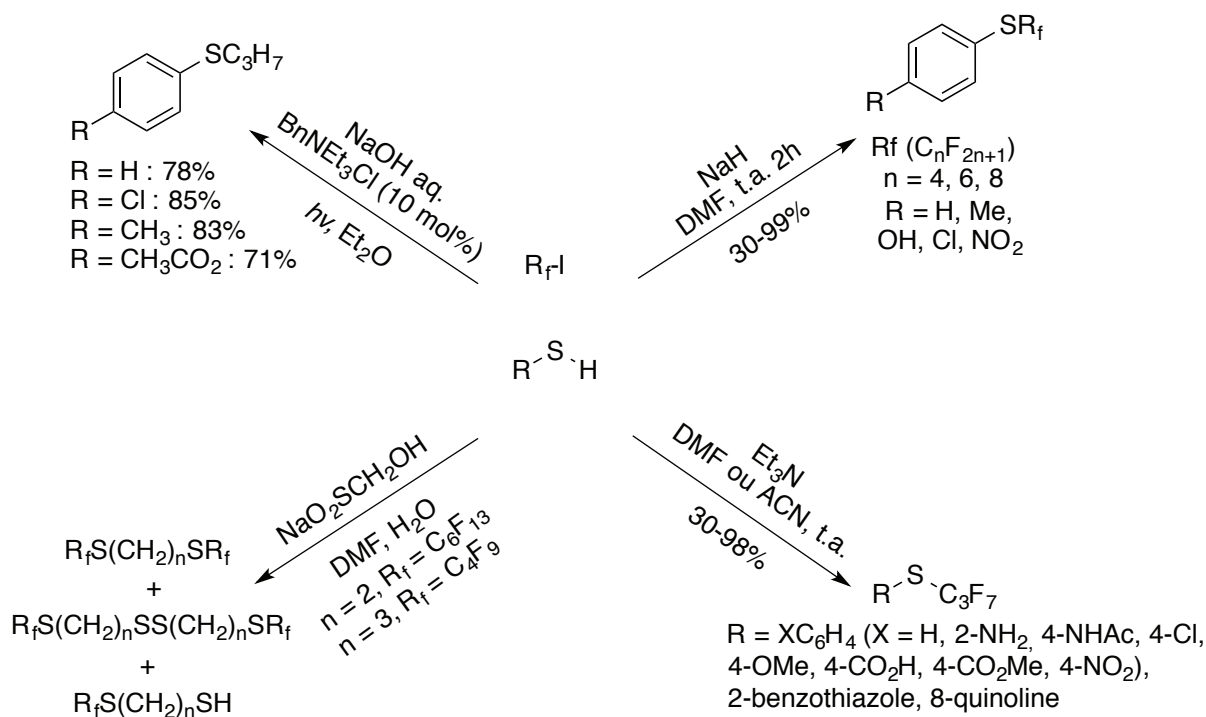
En 1982, le groupe Umemoto a développé, selon le même principe, un autre agent de perfluoroalkylation à partir d'iode hypervalent (Schéma 2).<sup>[2]</sup> Ici, le contre ion utilisé n'est plus un chlorure mais un anion triflate. Les thiols aromatiques et alkyles peuvent être perfluoroalkylés avec ce

réactif en milieu basique, avec un temps court de réaction et des rendements corrects. Les chaînes perfluoroalkyles peuvent aller de  $n = 2$  à  $n = 10$ . La réaction supporte des fonctions chimiques variées comme les alcools, les acides carboxyliques et les amines sur les thiols utilisés.



### 1.1.2 Utilisation de $R_f-I$

Les iodures de perfluoroalkyles ( $R_f-I$ ) sont des grands classiques dans les réactions de perfluoroalkylations électrophiles. Comme avec le iodotrifluorométhane, des réactions radicalaires avec des iodoperfluoroalcanes ( $R_f-I$ ) ont été effectuées avec les thiols. Yagupolskii, pionnier dans ce domaine, a décrit la perfluoroalkylation de thiols par transfert de phase, sous irradiation UV. <sup>[3],[4]</sup> Enfin, dans le but de s'affranchir des contraintes techniques liées à la photochimie, d'autres groupes ont développé des méthodes via des transferts monoélectroniques, en utilisant  $SO_2^{\cdot-}$  (généré à partir de la Rongalite  $HOCH_2SO_2Na$ ), <sup>[5]</sup> ou des conditions basiques permettant de générer le thiolate correspondant. <sup>[6],[7]</sup>



Feiring a démontré que la réaction entre les thiolates et les iodoperfluoroalcanes transitait via un processus radicalaire.<sup>[8]</sup> En effet, avec des iodoperfluoroalcanes linéaires, il était possible d'obtenir des perfluoroalkylthioéthers ramifiés.

Comme dans le cas de  $\text{CF}_3\text{I}$  avec des disulfures, Shibata *et coll.* ont appliqué la même méthode au iodoperfluoroéthane pour obtenir un dérivé de la méthionine.<sup>[9]</sup> Dolbier *et coll.* ont fait de même avec leur mode d'activation à la TDAE avec divers iodoperfluoroalcanes et disulfures.<sup>[10]</sup>

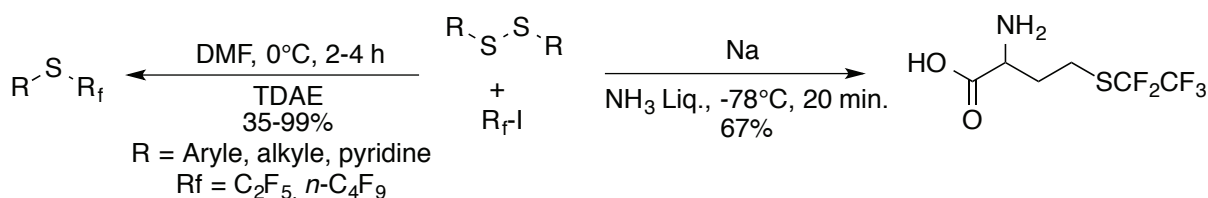


Schéma 4

### 1.1.3 Utilisation de $\text{R}_f\text{-CO}_2\text{K}$

En 2000, la perfluoroalkylation nucléophile sur des disulfures a été développée par Roques. La réaction est basée sur la décarboxylation de perfluorocarboxylates de potassium, qui libère un anion perfluoroalkyle.<sup>[11]</sup>

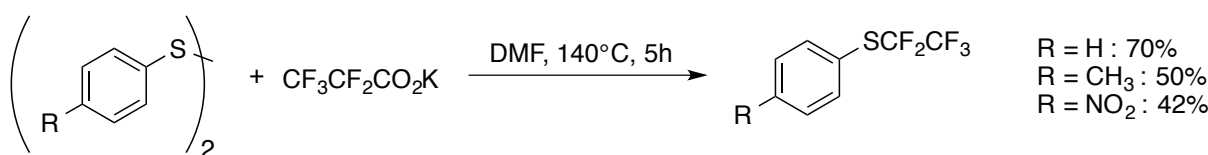


Schéma 5

La réaction a lieu à une température élevée pour favoriser la décarboxylation, mais qui favorise également l'instabilité de l'anion  $\text{R}_f^-$ . En effet, en fonction du perfluoroalkylcarboxylates de potassium utilisé, les rendements et produits obtenus diffèrent. Avec le pentafluoropropionate de potassium, le pentafluoroéthylthiobenzène a été obtenu avec un bon rendement, tandis qu'avec l'homologue supérieur, un mélange de 3 produits a été observé. Ceci est dû à la  $\beta$ -élimination d'un fluorure lors de la décarboxylation du perfluorobutyrate de potassium, qui génère d'autres espèces réactives susceptibles de réagir avec le disulfure.

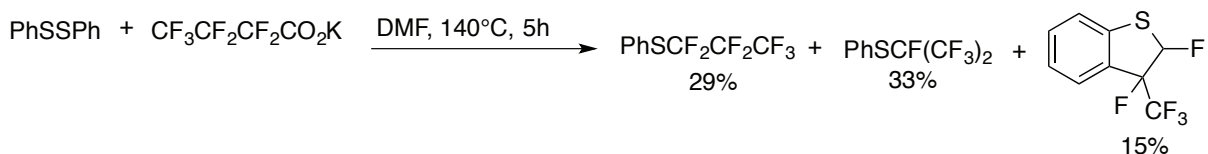


Schéma 6

Barton *et coll.* ont développé la perfluoroalkylation d'esters thiohydroxyamiques pour former des perfluoroalkylthioéthers de pyridine à l'aide d'anhydride perfluoroalkanoïque.<sup>[12]</sup>



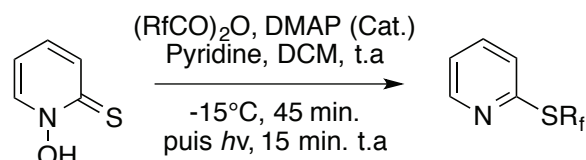


Schéma 7

Le mécanisme, proposé par les auteurs, décrit la formation d'un radical perfluoroalkyle, via la décarboxylation de l'anhydride perfluoroalkanoïque. Ce radical perfluoroalkyle réagit avec l'ester thiohydroxyamique, qui sous irradiation UV fournit le produit voulu.

Néanmoins, toutes ces perfluoroalkylthiolations indirectes requièrent obligatoirement la préparation préalable d'un produit soufré, qu'il n'est pas toujours aisé de synthétiser. Pour la synthèse de composés complexes la préparation de ce précurseur soufré peut alourdir le schéma réactionnel. De plus, avec les chaînes perfluoroalkylées, un mélange de chaîne linéaires et ramifiées peut être obtenu, ce qui est limitant dans la synthèse de molécules cibles à haute valeur ajoutée. Une méthode par voie directe serait plus judicieuse pour l'introduction de ce motif S-R<sub>f</sub>.

## 1.2 Par voie directe

Une méthode plus élégante est la perfluoroalkylthiolation directe de substrats par la formation de la liaison R-SR<sub>f</sub>. Une telle stratégie est plus pratique d'un point de vue rétrosynthétique et, à priori, permettrait d'éviter les phénomènes d'isomérisation de la chaîne perfluoroalkylée.

En 1985, seulement un exemple de perfluoroalkylthiolation directe, dans une revue de chimie médicinale, a été décrit. Un imidazole substitué est déprotoné par du BuLi, puis perfluoroalkylthiolé en utilisant un disulfure ou un chlorure de sulfényle. Malheureusement aucune information n'est donnée dans l'article quant à la source exacte du donneur de <sup>+</sup>SR<sub>f</sub>, ni même sur les rendements obtenus.<sup>[13]</sup>

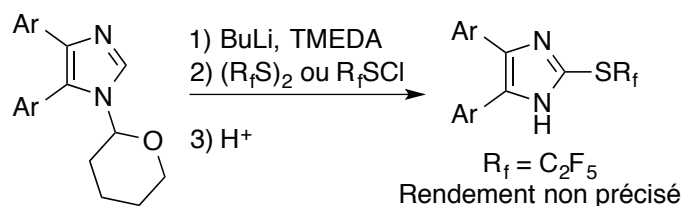


Schéma 8

Billard *et coll.* ont décrit la synthèse<sup>[14]</sup> de N-pentafluoroethanethio-N-aniline **1f** et son application dans la réaction de perfluoroalkylthiolation directe avec un réactif de Grignard.<sup>[15]</sup> Ce composé est synthétisé à partir de la réaction du DAST, de TMSCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> et d'aniline. Seulement un exemple de perfluoroalkylthiolation a été décrit par les auteurs.

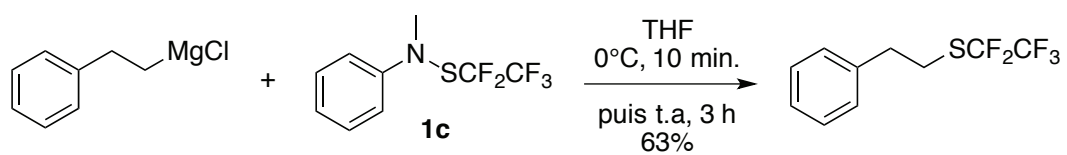


Schéma 9

## 2 Résultats et discussions

### 2.1 Synthèses des réactifs

Grâce à la méthodologie développée au sein du laboratoire,<sup>[14],[16]</sup> il est possible de synthétiser à partir du réactif de Ruppert-Prakash, de DAST et d'une amine, des trifluorométhanesulfénamides, qui se sont révélés de bons donneurs de  $^+\text{SCF}_3$ . Dans le cadre de la thèse du Dr. Aurélien Ferry, il a été démontré que les homologues supérieurs du  $\text{CF}_3\text{TMS}$ , pouvaient aussi réagir avec le DAST et une amine, pour donner les perfluoroalcanesulfénamides correspondants. Cette méthodologie a été appliquée avec le  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{TMS}$ .

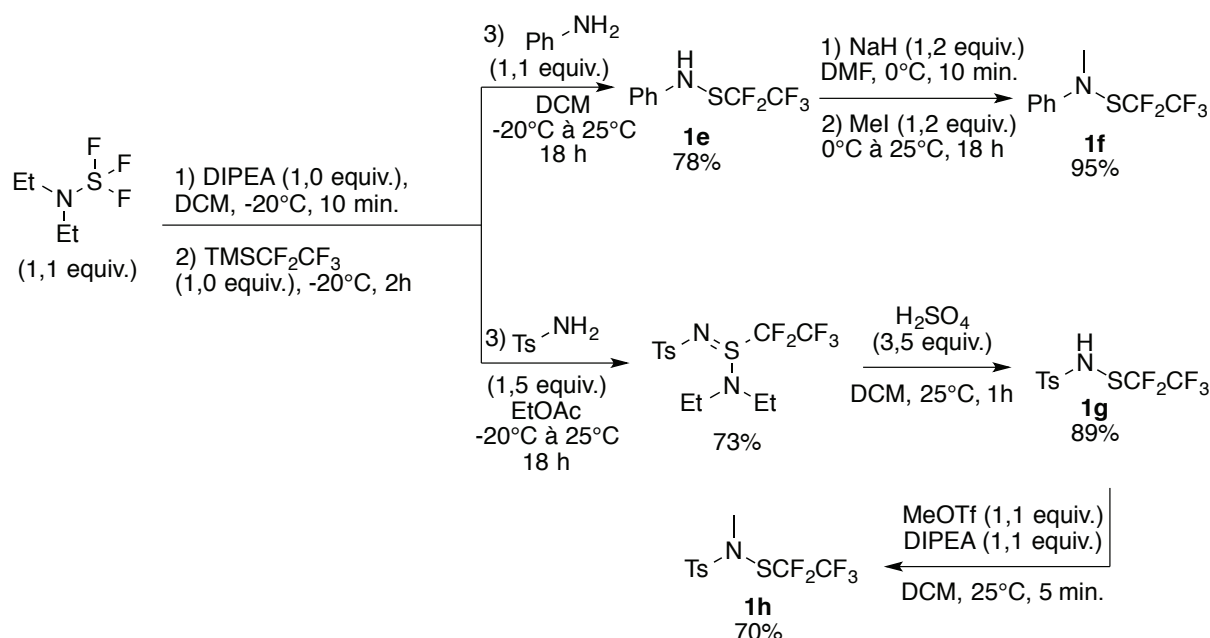


Schéma 10. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne)

Les conditions opératoires sont similaires à celles utilisées précédemment avec  $\text{TMSCF}_3$ , hormis avec le tosylamide pour lequel il est nécessaire d'utiliser un excès de  $\text{TsNH}_2$ , afin d'obtenir des rendements isolés corrects. Il est important de noter que de manière générale, les rendements obtenus sont légèrement plus faibles qu'avec  $\text{TMSCF}_3$ . Ceci peut s'expliquer par un encombrement stérique des groupements perfluorés plus important que  $\text{CF}_3$ , diminuant ainsi leur réactivité. Comme observé dans le chapitre 1, avec le tosylamide, il faut transiter par un intermédiaire sulfinamidine, qui se réarrange en sulfénamide en milieu acide.<sup>[14]</sup> Après méthylation, les composés **1f** et **1e** ont été obtenus avec de bons rendements et peuvent être engagés dans des réactions de pentafluoroéthylthiolation.

## 2.2 Réaction de pentafluoroéthylthiolation

### 2.2.1 Utilisation du composé **1f**

Le composé *N*-pentafluoroéthylthio-*N*-méthyl-aniline **1f** a été testé dans les réactions avec les alcynures et les amidures. Avec la méthodologie des alcynures de lithium, généré *in situ* avec une quantité catalytique de base, les rendements obtenus en **6a**, en une minute, sont de l'ordre de 10-20%. Si le temps réactionnel est augmenté à une heure, le rendement en **6a** est de 68%, sans évolution après 18 heures. Ces conditions ont été appliquées à deux autres alcynes et, ainsi, les alcynes pentafluoroéthylthiolés (**6a**, **6l** et **6n**) ont été synthétisés avec de bons rendements (Schéma 11). De la même manière, le composé **1f** a été engagé en présence de deux amidures de lithium, mais contrairement avec la version SCF<sub>3</sub>, les rendements obtenus sont faibles, voire nuls. En effet, la pipérazine n'a pas pu être pentafluoroéthylthiolée. Cependant, le composé **25o**, à lui pu être isolé avec un rendement faible de 15%. Ces faibles rendements pourraient s'expliquer par la gêne stérique occasionnée par la chaîne perfluorée.

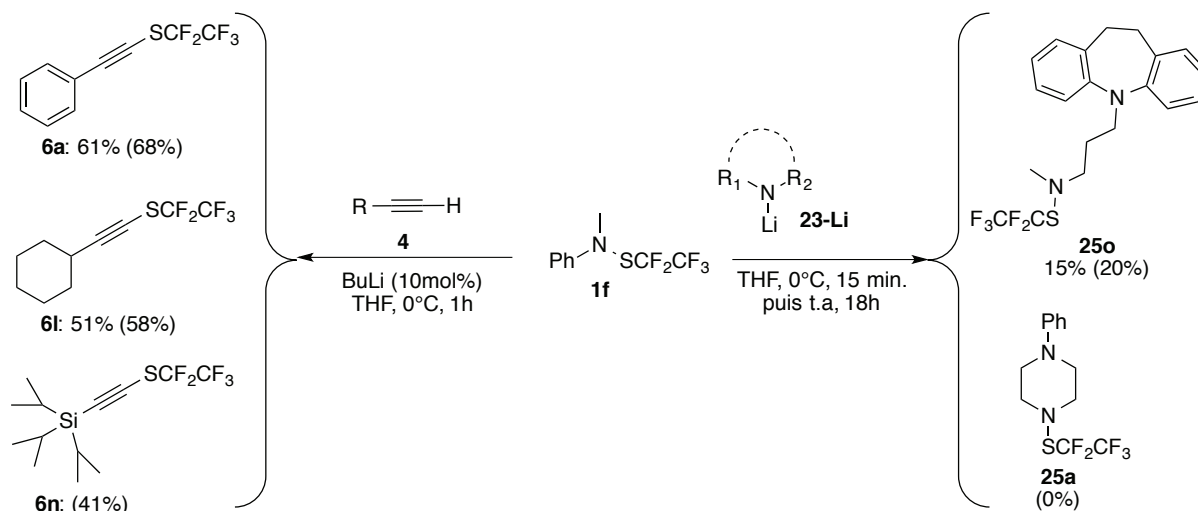


Schéma 11. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne)

### 2.2.2 Utilisation du composé **1h**

Nous avons également étudié la réactivité du composé **1h**, par analogie avec le composé **1d**, sur les dérivés carbonylés, que ce soit en milieu basique ou acide. En milieu basique, le composé **1h** se comporte de manière similaire. C'est-à-dire, que les composés carbonylés pentafluoroéthylthiolés ont été obtenus, selon la même méthode développée dans le chapitre 1. Avec l'acétophénone **8a**, le produit de bis-addition (**26a**) a également été observé, avec des traces du produit issu de la mono addition (**27a**). Le composé **27h** a été synthétisé avec un bon rendement, sans observation de produit bis-SCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (Schéma 12).

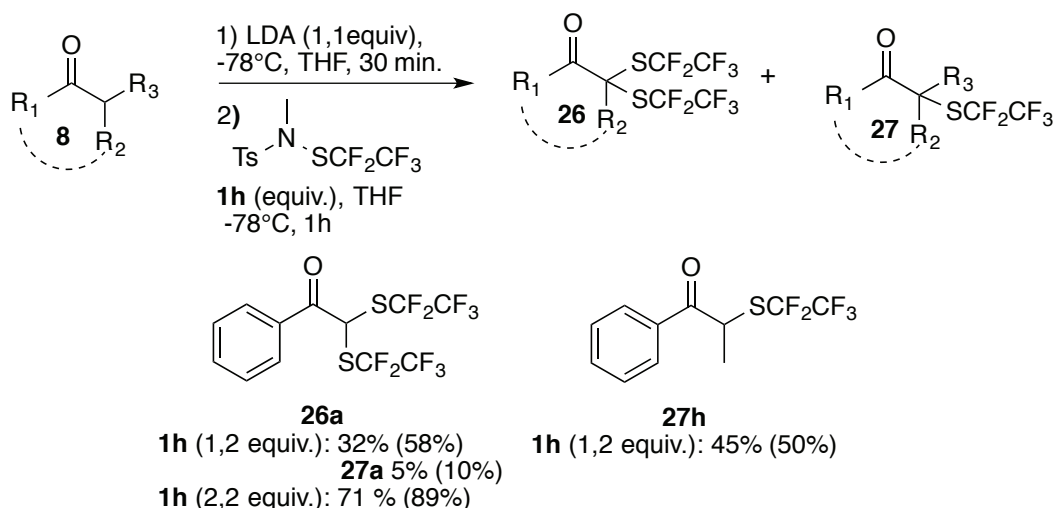
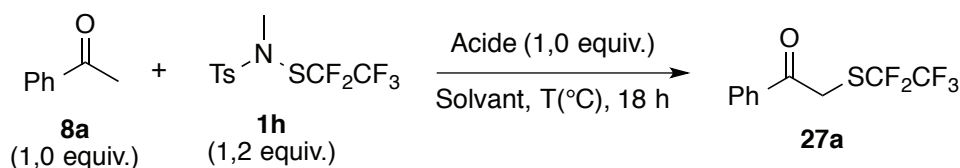


Schéma 12. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne)

Par contre, dans les conditions acides de Lewis (Tableau 1, entrée 1), la pentafluoroéthylthiolation de l'acétophénone **8a** a échoué. Une optimisation a été tentée afin de faire fonctionner cette réaction. L'acétonitrile a été remplacé par le DCE et le TMSCl par le TMSOTf, mais aucun produit de pentafluoroéthylthiolation n'a été observé (Entrées 2 - 4). Un acide de Bronsted fort, l'acide triflique, a été également utilisé afin d'activer le réactif **1h**, à différentes températures (Entrées 5 - 10).



Entrée	Acide (1,0 equiv.)	Solvant	T ( $^{\circ}\text{C}$ )	27a <sup>[a]</sup>
1	TMSCl	ACN	85%	0%
2	TMSCl	DCE	85°C	0%
3	TMSOTf	DCE	85°C	0%
4	TMSOTf	ACN	85°C	0%
5	TfOH	DCM	0°C	0%
6	TfOH	DCM	25°C	0%
7	TfOH	DCM	45°C	0%
8	TfOH	DCE	85°C	12%
9	TfOH	THF	85°C	0%
10	TfOH	ACN	85°C	0%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.

Tableau 1

Seulement 12% d'un produit, pouvant correspondre à **27a**, a été détecté par RMN du fluor. Un essai avec l'éther d'énol silylé de l'acétophénone **13a**, en présence d'acide triflique, a également été testé, mais sans succès. Il semblerait que la réactivité en milieu acide de **1h** soit plus délicate, tandis qu'en milieu basique, le réactif se comporte comme son homologue  $\text{SCF}_3$ .

Les perfluoroalkylthioéthers d'aryles ont été les composés les plus étudiés dans les réactions de perfluoroalkylthiolation. Nous avons démontré que **1h** pouvait réagir avec des nucléophiles forts de

types énolates. Celui-ci a été engagé en présence de réactifs de Grignard (Schéma 13). Avec le  $\text{PhMgCl}$ , le composé **28a** a été obtenu avec un rendement dosé excellent. Dans les conditions de déprotonation sélective d'hétérocycles aromatiques par la base  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ , le rendement obtenu en pentafluoroéthylthioéthers **28b** est plus faible. Le problème provient potentiellement de l'encombrement stérique lié à l'atome de brome. Car avec l'homologue  $\text{SCF}_3$ , la réaction fonctionne avec un rendement de 88%.

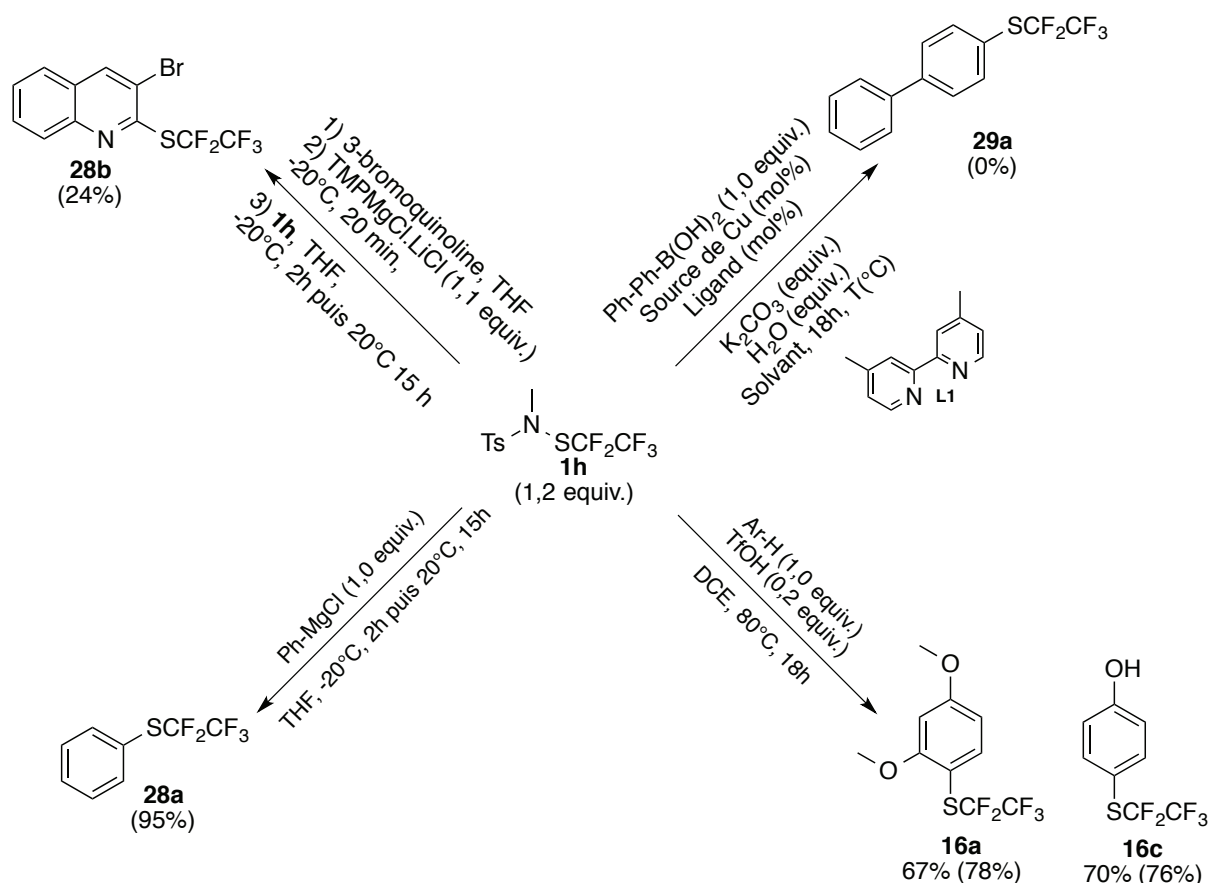
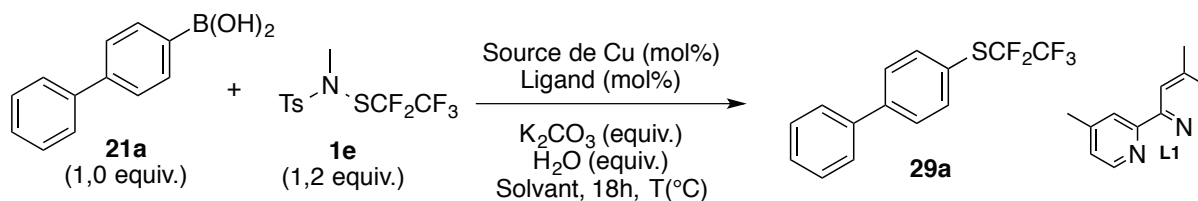


Schéma 13. Rendements isolés (entre parenthèses : rendements dosés par RMN du fluor avec  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne)

Il a été montré que les nucléophiles riches en électrons peuvent effectuer une réaction de  $\text{SE}_{\text{Ar}}$  avec nos composés de trifluorométhylthiolation électrophile. Deux composés, riches en électrons ont été engagés dans la réaction de  $\text{SE}_{\text{Ar}}$  avec **1h** et une quantité catalytique d'acide triflique, et les pentafluoroéthylthioéthers correspondants (**16a** et **16c**) ont été obtenus avec de bons rendements.

Avec ces résultats obtenus, il était important de vérifier si les acides boroniques pouvaient réagir avec **1h**, avec une catalyse au cuivre. Dans les conditions optimales, décrites précédemment, aucun produit issu de la pentafluoroéthylthiolation n'a été observé (Tableau 2, Entrée 1). Une augmentation de la température de réaction ne donne pas de meilleurs résultats (Entrées 2-4). Un ajout de base inorganique (avec ou sans eau) n'a pas, non plus, permis d'obtenir le produit de couplage escompté (Entrées 5-7). Des conditions totalement différentes, qui avaient donné des traces de produit

trifluorométhylthiolé avec l'acide cyclohexylboronique, ont également été testées, mais sans donner de résultat (Entrée 8).



Entrée	Source de Cu (mol%)	Ligand (mol%)	$K_2CO_3$ (equiv.)	$H_2O$ (equiv.)	Solvant	T (°C)	29a <sup>[a]</sup>
1	CuI (10)	L1 (20)	0	7,0	diglyme	25°C	0%
2	CuI (10)	L1 (20)	0	7,0	diglyme	40°C	0%
3	CuI (10)	L1 (20)	0	7,0	diglyme	70°C	0%
4	CuI (10)	L1 (20)	0	7,0	diglyme	150°C	0%
5	CuI (10)	L1 (20)	2,0	0	diglyme	25°C	0%
6	CuI (10)	L1 (20)	2,0	0	diglyme	40°C	0%
7	CuI (10)	L1 (20)	2,0	7	diglyme	40°C	0%
8	CuTc (20)	bpy (40)	0	0	DCE	120°C	0%

<sup>[a]</sup> Rendements dosés par RMN du fluor avec  $PhOCF_3$  comme étalon interne.

Tableau 2

### 3 Conclusion

Pour conclure, nous pouvons dire que les deux réactifs pentafluoroéthanesulfénamides **1f** et **1h** peuvent être synthétisés de manière efficace sur grosse échelle (plusieurs dizaines de grammes) et sont capable de former des pentafluoroéthylthioéthers par voie directe. A ce jour, ces deux réactifs sont les seuls décrits dans la littérature capables d'introduire un groupement  $\text{SCF}_2\text{CF}_3$  par voie directe électrophile. Ces réactifs ont été appliqués dans des méthodologies développées en  $\text{SCF}_3$  et ont montré de bons résultats. Dans certains cas, il a fallu ajuster les conditions opératoires, mais parfois les réactifs se sont montrés inefficaces. Notamment avec la catalyse au cuivre pour les acides boroniques et les dérivés carbonylés en milieu acide de Lewis ou Bronsted. Néanmoins ces deux réactifs restent prometteurs et feront l'objet d'études plus poussées sur leurs modes d'activations et réactivités.



## 4 Partie expérimentale

### 4.1 Généralités

#### Nomenclature et attribution

Le nom des molécules est donnée en anglais suivant la nomenclature *IUPAC*. Seules l'attribution des produits inconnus dans la littérature a été réalisée, suivant une numérotation arbitraire qui peut différer de la nomenclature *IUPAC*. L'attribution des produits déjà décrits dans la littérature ne sera pas données.

#### Solvants

Toutes les expériences sensibles à l'air et/ou à l'humidité ont été réalisées dans une verrerie séchée et inertée sous azote à l'aide d'une rampe à vide, et avec des solvants anhydres. Les solvants anhydres ont été achetés directement chez le fournisseur Sigma-Aldrich, inertés et sous septum. Les autres solvants ont également été achetés chez sigma-Aldrich et utilisés tels quels.

#### Chromatographie sur couche mince

Les plaques CCM qui ont été utilisées pour la suivie de réaction sont de marque Macherey -Nagel, modèle ALUGRAM SIL G/UV254, 0.20 mm sur support en aluminium. Les produits ont été observés à l'aide de d'un rayonnement UV à 254 nm et au permanganate de potassium.

#### Chromatographie sur gel de silice

Les purifications par flash chromatographie sur gel de silice ont été réalisées sous pression d'air comprimé avec une silice Macherey-Nagel Kieselgel, Silica 60M, 0.04-0.063 mm.

#### Analyse RMN

Les spectres RMN du proton ( $^1\text{H}$ ), carbone ( $^{13}\text{C}$ ) et fluor ( $^{19}\text{F}$ ) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AVL300 et AV400 au sein du Centre Commun de RMN de l'Université Lyon1. Le solvant de référence utilisé est le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au TMS pour  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et par rapport au  $\text{CFCl}_3$  pour  $^{19}\text{F}$ . Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour les multiplicités sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Pour le suivi des réactions par RMN  $^{19}\text{F}$ , l'étalon interne permettant le dosage est le (trifluorométhoxy)benzène ( $\text{PhOCF}_3$ ,  $\delta = -58.30$  ppm, s).

### Analyse élémentaire

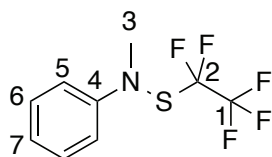
Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de biologie et pharmacologie analytique de l'hôpital universitaire La Sapienza de Rome.

### Point de fusion

Les points de fusion ont été réalisés sur un banc Kofler et étalonnés avec la substance indiquée avec le produit analysé.

## 4.2 Synthesis of reagents 1f and 1h

### Synthesis of N-methyl-N-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]aniline (1f)



A flame-dried vessel was successively charged, under nitrogen, with diisopropylethylamine (1.0 equiv.) and anhydrous dichloromethane. The resulting mixture was cooled to  $-20^{\circ}\text{C}$  before addition of DAST (1.1 equiv.) followed by the addition of  $\text{TMSCF}_2\text{CF}_3$  (1.0 equiv.) in 20 min interval. After 2 hours under stirring at  $-20^{\circ}\text{C}$  and aniline was added dropwise at  $-20^{\circ}\text{C}$  and the reaction was stirred at  $25^{\circ}\text{C}$  overnight. The reaction medium was washed with distilled water twice. The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated in vacuo. The crude residue was purified by chromatography over silica (Pentane/Acetone: 98/2) to afford the corresponding N-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]aniline (**1e**) (78% yield). A flame-dried flask was charged with **1e** (1.0 equiv.) in dry DMF under nitrogen and NaH (1.1 equiv., 60%) was added at  $-20^{\circ}\text{C}$  for 10 min. MeI (1.2 equiv.) was added slowly and the reaction was stirred at  $-20^{\circ}\text{C}$  to room temperature 2h. The organic phase was washed with HCl 0,5M and NaCl aqueous saturated solution. Organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (100% pentane) to give the N-methyl-N-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]aniline (**1f**) (95% yield).

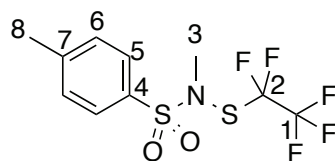
Colorless liquid

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.44 – 7.30 (m,  $4\text{H}_{5,6}$ ), 1.07 (t,  $J$  = 7.0 Hz,  $1\text{H}_7$ ), 3.56 (s,  $3\text{H}_3$ )

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -83.64 (t,  $J$  = 3.0 Hz,  $3\text{F}_1$ ), -101.09 (q,  $J$  = 3.1 Hz,  $2\text{F}_2$ )

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 148.9 ( $\text{C}_4$ ), 129.1 ( $\text{C}_6$ ), 121.4 ( $\text{C}_7$ ), 121.2 (tq,  $J$  = 292, 39 Hz,  $\text{C}_2$ ), 117.7 (qt,  $J$  = 286, 37 Hz,  $\text{C}_1$ ), 116.1 ( $\text{C}_5$ ), 46.7 ( $\text{C}_3$ ).

### Synthesis of N,4-dimethyl-N-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]benzene-1-sulfonamide (1h)



A flame-dried vessel was successively charged, under nitrogen, with diisopropylethylamine (1.0 equiv.) and anhydrous dichloromethane. The resulting mixture was cooled to -20°C before addition of DAST (1.1 equiv.) followed by the addition of TMSF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (1.0 equiv.) in 20 min interval. After 2 hours under stirring at -20°C and a solution of TsNH<sub>2</sub> (1.5 equiv.) (in dry EtOAc) was added dropwise at -20°C and the reaction was stirred at 25°C overnight. The reaction medium was washed with distilled water twice. The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo. The crude residue was purified by chromatography over silica (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) to afford the corresponding N,N-diethyl-1,1,2,2,2-pentafluoro-N-(4-methylbenzenesulfonyl)ethene-1-sulfinimidamide (71% yield). This last compound was dissolved in dry DCM and sulfuric acid (3.5 equiv.) was added dropwise and the mixture was refluxed overnight. After total completion, the reaction medium was washed with distilled water four times. The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo. The crude was triturated with cyclohexane. The beige solid was filtered and dried over pressure to obtain the expected 4-methyl-N-[(pentafluoroethyl)sulfonyl]benzene-1-sulfonamide (**1g**) (89% yield). A flame-dried flask was charged with the previous sulfonamide in dry DCM under nitrogen and DIPEA (1.1 equiv.) was added at 0°C. MeOTf (1.2 equiv.) was added slowly and the reaction was stirred at 0°C for 30min. The organic phase was washed with HCl 0,5M and NaCl aqueous saturated solution. Organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) to give the N,4-dimethyl-N-[(pentafluoroethyl)sulfonyl]benzene-1-sulfonamide **1h**.

Pale yellow liquid.

<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H<sub>5</sub>), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H<sub>6</sub>), 3.28 (s, 3H<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H<sub>8</sub>).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -82.62 (t, *J* = 3.0 Hz, 3F<sub>1</sub>), -99.71 (s, 2F<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>19</sup>F} NMR: δ = 145.2 (C<sub>4</sub>), 134.1 (C<sub>7</sub>), 130.1 (C<sub>5</sub>), 127.91 (C<sub>6</sub>), 119.5 (C<sub>2</sub>), 118.3 (C<sub>1</sub>), 44.0 (C<sub>3</sub>), 21.6 (C<sub>8</sub>).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> : C 35.82, H 3.01, N 4.18, S 19.12. Found: C 35.88, H 3.19, N 4.45, S 19.05.

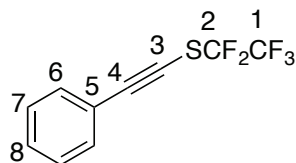
### 4.3 Pentafluoroethylthiolation of terminal alkynes

#### General Procedure

A dry and nitrogen-flushed-10mL schlenk tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with **1h** (0.5 mmol, 1 equiv.) and alkyne (0.5 mmol, 1 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.25 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. The reaction mixture was cooled to 0°C, and nBuLi solution in THF (20 mol%) was added at 0°C. After 1 h of stirring (conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard), the reaction was quenched with aqueous HCl (1 M). Pentane was added and the organic phase was washed with aqueous HCl (1 M), water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and

concentrated in moderate vacuum (400 mbar at 20°C). The crude residue was purified by flash chromatography to give the desired product.

### Synthesis of {2-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]ethynyl}benzene (6a)



(Chromatographic solvent: Pentane).

Colorless oil.

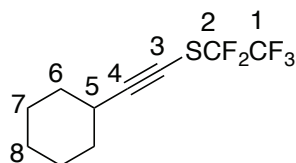
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.59 (m, 2H<sub>6</sub>), 7.40 (m, 3H<sub>7,8</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 132.5 (C<sub>6</sub>), 130.2 (C<sub>7</sub>), 128.9 (C<sub>8</sub>), 122.3 (C<sub>5</sub>), 119.4 (tq,  $J$  = 287, 41 Hz, C<sub>2</sub>), 118.7 (qt,  $J$  = 286, 37 Hz, C<sub>1</sub>), 101.2 (C<sub>4</sub>), 65.8 (q,  $J$  = 3 Hz, C<sub>3</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -83.63 (t,  $J$  = 3.7 Hz, 3F<sub>1</sub>), -94.08 (q,  $J$  = 3.7 Hz, 2F<sub>2</sub>).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>S : C 47.62, H 2.00, S 12.71. Found: C 47.57, H 2.07, S 12.82.

### Synthesis of {2-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]ethynyl}cyclohexane (6l)



(Chromatographic solvent: Pentane) - Distilled after flash chromatography (Rotavapor was not used).

Colorless oil.

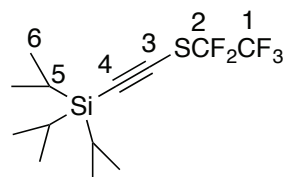
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 2.59 (m, 1H<sub>5</sub>), 1.75 (m, 4H<sub>6,7,8</sub>), 1.55 (m, 4H<sub>6,7,8</sub>), 1.31 (m, 2H<sub>7,8</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 119.7 (tq,  $J$  = 287, 41 Hz, C<sub>2</sub>), 119.0 (qt,  $J$  = 286, 37 Hz, C<sub>1</sub>), 107.9 (C<sub>4</sub>), 56.1 (q,  $J$  = 3 Hz, C<sub>3</sub>), 32.4 (C<sub>6</sub>), 30.9 (C<sub>5</sub>), 26.2 (C<sub>7</sub>), 25.1 (C<sub>8</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -83.01 (t,  $J$  = 3.7 Hz, 3F<sub>1</sub>), -95.95 (q,  $J$  = 3.1 Hz, 2F<sub>2</sub>).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>S : C 46.51, H 4.29, S 12.42. Found: C 46.62, H 4.08, S 12.26.

### Synthesis of triisopropyl{[(trifluoromethyl)sulfanyl]ethynyl}silane (6n)



(Chromatographic solvent: Pentane) - Distilled after flash chromatography (Rotavapor was not used).

Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 1.10 (m, 21H<sub>5,6</sub>).

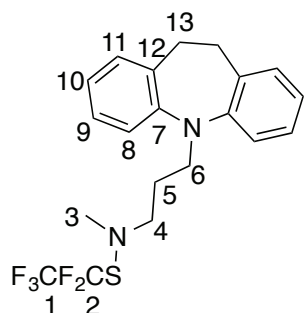
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 119.5 (tq,  $J$  = 287, 41 Hz,  $\text{C}_2$ ), 118.5 (qt,  $J$  = 286, 37 Hz,  $\text{C}_1$ ), 108.9 ( $\text{C}_4$ ), 81.1 (q,  $J$  = 3 Hz,  $\text{C}_3$ ), 18.6 ( $\text{C}_6$ ), 11.6 ( $\text{C}_5$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -83.01 (t,  $J$  = 3.7 Hz,  $3\text{F}_1$ ), -95.95 (q,  $J$  = 3.1 Hz,  $2\text{F}_2$ ).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{SSi}$  : C 46.97, H 6.37, S 9.65, Si 8.45. Found: C 47.11, H 6.33, S 9.31, Si 8.26.

#### 4.4 Pentafluoroethylthiolation of secondary amines

##### Synthesis of 3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N-methyl-N-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]propan-1-amine (**25o**)



A dry and nitrogen-flushed-10 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with amine **23** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. The reaction mixture was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and BuLi solution (0.55, 2.45 M in THF, 1.1 equiv) was added. After 5 min of stirring, **1f** (0.5 mmol, 1 equiv) was added at  $0^\circ\text{C}$  and the reaction was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard. Reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and EtOAc was added. The organic phase was washed with water, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash chromatography to give the expected product **25o**.

(Chromatographic solvent = Cyclohexane/EtOAc : 98/2)

Yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.18-6.92 (m,  $8\text{H}_{8,9,10,11}$ ), 3.76 (t,  $J$  = 6.7 Hz,  $2\text{H}_6$ ), 3.18 (s,  $4\text{H}_{13}$ ), 3.14 (t,  $J$  = 6.7 Hz,  $2\text{H}_4$ ), 2.89 (s,  $3\text{H}_3$ ), 1.85 (m,  $2\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 148.3 ( $\text{C}_7$ ), 134.4 ( $\text{C}_{12}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 126.5 ( $\text{C}_9$ ), 122.9 (tq,  $J$  = 287, 41 Hz,  $\text{C}_2$ ), 122.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 119.9 ( $\text{C}_8$ ), 118.7 (qt,  $J$  = 286, 37 Hz,  $\text{C}_1$ ), 58.8 ( $\text{C}_4$ ), 47.6 ( $\text{C}_6$ ), 47.5 ( $\text{C}_3$ ), 32.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 26.5 ( $\text{C}_5$ ).

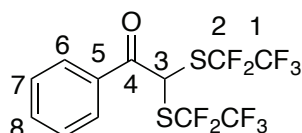
$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -83.89 (t,  $J$  = 3.7 Hz,  $3\text{F}_1$ ), -99.73 (q,  $J$  = 3.7 Hz,  $2\text{F}_2$ ).

Elemental analysis calcd (%) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{SN}_2$  : C 57.68, H 5.08, N 6.73, S 7.70; Found: C 57.84, H 4.80, N 7.06, S 7.95.

## 4.5 Pentafluoroethylthiolation of carbonyls compounds

A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with carbonyl compound **8** (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. Under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$ , and LDA 2M solution (in THF/heptanes/ethylbenzene) (0.375 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise via syringe. After 1h of stirring at  $-78^{\circ}\text{C}$ , a solution of  $\text{TsNMeSCF}_2\text{CF}_3$  **1f** (1.2 or 2.2 equiv.) in dry THF (1 mL) was added dropwise at this temperature. Conversion was checked by  $^{19}\text{F}$  NMR with  $\text{PhOCF}_3$  as internal standard. After completion, the reaction was quenched with distilled water. Reaction was warmed at room temperature and  $\text{Et}_2\text{O}$  was added. The organic phase was washed with aqueous HCl 0.5M solution,  $\text{NaHCO}_3$  saturated solution, NaCl 1M solution and dried over  $\text{MgSO}_4$ . After filtration, the solvent was evaporated (in moderate vacuum 400 mbar at  $20^{\circ}\text{C}$  for supposed volatile product) and the crude residue was purified by flash chromatography (12g of silica gel, indicated solvent) to give the desired product.

### Synthesis of 2,2-bis[(pentafluoroethyl)sulfanyl]-1-phenylethan-1-one (26a)



(Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/DCM : 9/1)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at  $20^{\circ}\text{C}$ )

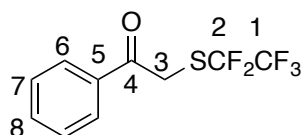
Yellow pale oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.97 (m,  $2\text{H}_6$ ), 7.70 (m,  $1\text{H}_8$ ), 7.56 (m,  $2\text{H}_7$ ), 6.26 (s,  $1\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 189.3 ( $\text{C}_4$ ), 135.4 ( $\text{C}_8$ ), 132.3 ( $\text{C}_5$ ), 129.6 ( $\text{C}_7$ ), 120.7 (tq,  $J$  = 292, 41 Hz,  $\text{C}_2$ ), 118.3 (qt,  $J$  = 286, 36 Hz,  $\text{C}_1$ ), 129.3 ( $\text{C}_6$ ), 46.81 (t,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_3$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -83.19 (t,  $J$  = 3.1 Hz,  $3\text{F}_1$ ), -91.21 (q,  $J$  = 3.1 Hz,  $2\text{F}_2$ ).

### Synthesis of 2-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]-1-phenylethan-1-one (27a)



(Eluent for flash chromatography: 100% Pentane to Pentane/DCM : 9/1)

(The solvent was evaporated in moderate vacuum 400 mbar at  $20^{\circ}\text{C}$ )

Yellow pale oil.

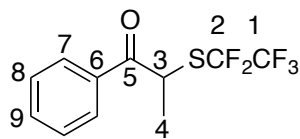
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.96 (m,  $2\text{H}_6$ ), 7.64 (m,  $1\text{H}_8$ ), 7.52 (m,  $2\text{H}_7$ ), 4.55 (s,  $2\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 192.0 ( $\text{C}_4$ ), 134.9 ( $\text{C}_5$ ), 134.6 ( $\text{C}_8$ ), 129.3 ( $\text{C}_7$ ), 128.7 ( $\text{C}_6$ ), 37.5 (t,  $J$  = 2 Hz,  $\text{C}_3$ ).

Because the low amount of isolated product, the signals of  $\text{C}_1$  and  $\text{C}_2$  are not observed.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -83.22 (t,  $J$  = 3.4 Hz,  $3\text{F}_1$ ), -91.03 (q,  $J$  = 3.7 Hz,  $2\text{F}_2$ ).

### Synthesis of 2-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]-1-phenylpropan-1-one (27h)



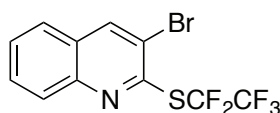
<sup>1</sup>H NMR: δ = 7.98 (m, 2H<sub>7</sub>), 7.63 (m, 1H<sub>9</sub>), 7.51 (m, 2H<sub>8</sub>), 5.10 (q, *J* = 7.10 Hz, 1H<sub>3</sub>), 1.73 (d, *J* = 7.11 Hz, 3H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>C NMR: δ = 196.6 (C<sub>5</sub>), 134.3 (C<sub>9</sub>), 134.0 (C<sub>6</sub>), 129.2 (C<sub>8</sub>), 128.8 (C<sub>7</sub>), 121.2 (tq, *J* = 292, 41 Hz, C<sub>2</sub>), 118.9 (qt, *J* = 286, 36 Hz, C<sub>1</sub>), 43.4 (t, *J* = 2 Hz, C<sub>3</sub>), 20.5 (C<sub>4</sub>).

<sup>19</sup>F NMR: δ = -83.33 (t, *J* = 3.4 Hz, 3F<sub>1</sub>), -89.4 (dq, <sup>2</sup>*J* (F,F) = 231 Hz, <sup>3</sup>*J* (F,F) = 4 Hz, 1F<sub>2</sub>, ABX system), -91.00 (dq, <sup>2</sup>*J* (F,F) = 231 Hz, <sup>3</sup>*J* (F,F) = 4 Hz, 1F<sub>2</sub>, ABX system).

#### 4.6 Pentafluoroethylthiolation of grignard reagents

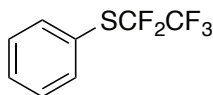
### Synthesis of 3-bromo-2-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]quinolone (28b)



A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with 3-bromoquinoline (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and was evacuated and refilled with nitrogen three times. Dry THF (0.5 mL) was added and the reaction flask was again evacuated and refilled with nitrogen three times. Under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was cooled to -20°C, and TMPMgCl.LiCl 1M solution (in THF/Toluene) (0.600 mL, 0.60 mmol, 1.2equiv.) was added dropwise via a syringe. After 20 min. of stirring at -20°C, a solution of TsNMeSCF<sub>3</sub> (1.2eq) in dry THF (0.5 mL) was added dropwise and reaction was stirred at -20°C for time 20 min. and at rt for 18 h. Conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard.

<sup>19</sup>F NMR: δ = -84.01 (t, *J* = 3.7 Hz, 3F), -93.35 (q, *J* = 3.1 Hz, 2F).

### Synthesis of [(pentafluoroethyl)sulfanyl]benzene (28a)



A dry and nitrogen-flushed 10mL flask equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with **1h** (1.2eq). The reaction mixture was cooled to 0°C, and PhMgCl (in THF 2M) (1. equiv.) was added dropwise. After 20 min of stirring, the reaction temperature was increased to 20°C. The reaction was stirred for further 18 h (conversion was checked by <sup>19</sup>F NMR with PhOCF<sub>3</sub> as internal standard).

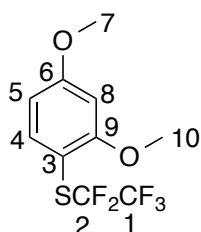
<sup>19</sup>F NMR: δ = -82.97 (t, *J* = 3.7 Hz, 3F), -92.30 (q, *J* = 3.1 Hz, 2F). (in accordance with literature<sup>[10]</sup>)

## 4.7 Pentafluoroethylthiolation of electron rich arenes by $S_EAr$

### General procedure

A 10mL sealed tube equipped with a magnetic stirrer was charged with arene (0.50 mmol, 1.0 equiv.) and **1h** (1.2eq) in dry DCE. Reaction was stirred at room temperature 1min. and TfOF (0.2 equiv.) was added slowly and the reaction was stirred at 80°C for 18h. Conversion was checked by  $^{19}F$  NMR with  $PhOCF_3$  as internal standard. After completion, the reaction was warmed at room temperature and DCM was added and the organic phase was washed three times with distilled water and with NaCl saured solution. Organic phase was dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (100% pentane to 95/5 pentane/ $Et_2O$ ) to give the desired product.

### Synthesis of 2,4-dimethoxy-1-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]benzene (**16a**)



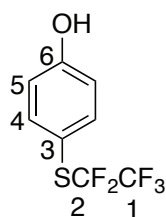
$^1H$  NMR:  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 8.5 Hz,  $1H_4$ ), 6.52-6.50 (massif,  $2H_{5,8}$ ), 3.87 (s,  $3H_7$ ), 3.83 (s,  $3H_{10}$ ).

$^{19}F$  NMR:  $\delta$  = -82.94 (t,  $J$  = 3.4 Hz,  $3F_1$ ), -93.06 (q,  $J$  = 3.5 Hz,  $2F_2$ ).

$^{13}C\{^{19}F\}$  NMR:  $\delta$  = 164.3 ( $C_6$ ), 162.7 ( $C_9$ ), 141.0 ( $C_4$ ), 120.0 ( $C_2$ ), 118.9 ( $C_1$ ), 105.7 ( $C_5$ ), 101.7 ( $C_3$ ), 99.3 ( $C_8$ ), 56.1 ( $C_7$ ), 55.62 ( $C_{10}$ ).

Elemental analysis calcd (%) for  $C_{10}H_9F_5O_2S$ : C 41.67, H 3.15, S 11.12. Found: C 41.79, H 2.91, S 11.4.

### Synthesis of 4-[(pentafluoroethyl)sulfanyl]phenol (**16c**)



$^1H$  NMR:  $\delta$  = 7.51 (m,  $2H_5$ ), 6.88 (m,  $2H_6$ ), 5.85 (s large,  $1H$ , OH).

$^{19}F$  NMR:  $\delta$  = -82.94 (t,  $J$  = 3.4 Hz,  $3F_1$ ), -93.06 (q,  $J$  = 3.5 Hz,  $2F_2$ ).

$^{13}C\{^{19}F\}$  NMR:  $\delta$  = 158.5 ( $C_6$ ), 139.4 ( $C_4$ ), 120.1 ( $C_2$ ), 118.9 ( $C_1$ ), 116.7 ( $C_5$ ), 113.3 ( $C_3$ ).



## 5 Références bibliographiques

- [1] L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, N. V. Kondratenko, V. V. Orda, *Synthesis* **1978**, 1978, 835-837.
- [2] T. Umemoto, Y. Kuriu, *Chem. Lett.* **1982**, 11, 65-66.
- [3] V. I. Popov, V. N. Boiko, L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **1982**, 21, 365-369.
- [4] V. N. Boiko, G. M. Shchupak, L. M. Yagupol'skii, *Zh. Org. Khim.* **1977**, 13, 1057-1061.
- [5] E. Anselmi, J.-C. Blazejewski, M. Tordeux, C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* **2000**, 105, 41-44.
- [6] V. N. Boiko, G. M. Shchupak, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 207-212.
- [7] B. Joglekar, T. Miyake, R. Kawase, K. Shibata, H. Muramatsu, M. Matsui, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 123-126.
- [8] A. E. Feiring, *J. Fluorine Chem.* **1984**, 24, 191-203.
- [9] H. Yasui, T. Yamamoto, E. Tokunaga, N. Shibata, *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 186-189.
- [10] C. Pooput, W. R. Dolbier, M. Médebielle, *J. Org. Chem* **2006**, 71, 3564-3568.
- [11] N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 311-314.
- [12] D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2325-2328.
- [13] T. R. Sharpe, S. C. Cherkofsky, W. E. Hewes, D. H. Smith, W. A. Gregory, S. B. Haber, M. R. Leadbetter, J. G. Whitney, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1188-1194.
- [14] A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacque, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9362-9365.
- [15] F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10382-10385.
- [16] A. Ferry, University of Lyon (Lyon, France), **2007**.



**Partie 2 :**  
**Synthèse de radioligands en imagerie médicale TEP**  
**pour la protéine  $\alpha$ -synucléine**

# Synthèse de radioligands de la protéine $\alpha$ -synucléine

## Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>187</b>
<b>1 Bibliographie</b>	<b>188</b>
1.1 L' $\alpha$ -synucléine	188
1.2 La tomographie par émission de positons	189
1.2.1 Principe	189
1.2.2 La radioactivité	189
1.2.3 Production des radionucléides	189
1.2.4 Production de radiotraceur	190
1.2.5 La fluoration nucléophile	190
1.2.6 Formulation du radiotraceur	191
1.2.7 L'acquisition de l'image	192
1.3 Les radioligands de l' $\alpha$ -synucléine	193
1.3.1 Intérêt	193
1.3.2 Principaux radioligands développés en TEP	193
1.3.3 Objectifs	194
<b>2 Résultats et discussions</b>	<b>196</b>
2.1 Synthèse des radioligands	196
2.1.1 Espaceur triple liaison	196
2.1.2 Espaceur triazole	201
2.1.3 Conclusion	206
2.2 Radiomarquages et évaluations biologiques	207
2.2.1 Autoradiographie in vitro	207
2.2.1 Tests de Binding	208
2.2.2 Radiomarquage	211
<b>3 Conclusion</b>	<b>213</b>
<b>4 Partie expérimentale</b>	<b>214</b>
4.1 Généralités	214
4.2 Synthesis of 2-bromobenzimidazole derivatives <b>31</b> and <b>50</b>	215
4.3 Synthesis of fluoronated chains and tosylated chains	215
4.4 Sonogashira coupling	218
4.5 Deprotection of TIPS group	220
4.6 Deprotection of Boc group of <b>33a</b> , <b>33b</b> and <b>33c</b>	221

4.7	Alkylation and sulfonylation of <b>35a</b>	222
4.8	Synthesis of triazole spacer with click chemistry	227
<b>5</b>	<b>Références bibliographie</b>	<b>231</b>

## Introduction

L' $\alpha$ -synucléine est une protéine essentiellement exprimée dans le cerveau, constituée de 140 acides aminés. Elle joue probablement un rôle dans la régulation de certains neurotransporteurs, même si sa fonction précise n'est pas encore bien élucidée.

Les « synucléinopathies » sont des pathologies neurodégénératives où l' $\alpha$ -synucléine est impliquée. Parmi ces pathologies, on retrouve, entre autres, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, et l'atrophie multisystématisée. Les « corps de Lewy » (inclusions cytoplasmiques) caractérisant la présence de ces synucléinopathies dans le système nerveux, se trouvent sous forme de filaments d' $\alpha$ -synucléine agrégés. Le mécanisme qui induit le passage de l' $\alpha$ -synucléine de la forme native soluble à la forme insoluble n'est pas encore élucidé.

L' $\alpha$ -synucléine pourrait constituer un marqueur intéressant, d'une part pour un diagnostic précoce des synucléinopathies, et d'autre part pour un suivi de l'évolution de ces pathologies.

La mise en évidence de la forme pathologique de l' $\alpha$ -synucléine, via le développement d'outils d'imagerie médicale, pourrait constituer une avancée importante dans le diagnostic et le traitement de certaines maladies neurodégénératives.

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale qui utilise des marqueurs radioactifs possédant un radionucléide capable d'émettre des positons, comme le  $^{11}\text{C}$  ou le  $^{18}\text{F}$ .

L'objectif de cette partie est de synthétiser des ligands susceptibles d'être radiomarqués pour être utilisés en imagerie TEP et capables de se lier à la forme agrégée pathologique de l' $\alpha$ -synucléine. Dans un premier temps, nous présenterons une recherche bibliographique autour de l' $\alpha$ -synucléine, de la tomographie d'émission de positon et des potentiels radiotraceurs déjà développés. Puis dans un second temps, nous détaillerons les synthèses effectuées, suivies des premières évaluations biologiques des radiotraceurs obtenus.

# 1 Bibliographie

## 1.1 L' $\alpha$ -synucléine

L' $\alpha$ -synucléine est une petite protéine de 140 acides aminés qui est impliquée dans les synucléopathies, maladies neurodégénératives comme, par exemple, la démence à corps de Lewy (DCL) ou les démences associées à la maladie de Parkinson. Après la maladie d'Alzheimer, la DCL est la seconde démence neurodégénérative. D'un point de vue aspect clinique, elle est similaire à la maladie d'Alzheimer et elles peuvent être confondues. Le diagnostic est d'autant plus difficile qu'il est possible d'observer la protéine  $\alpha$ -synucléine agrégée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.<sup>[1]</sup>

La formation d'agrégats de la protéine d' $\alpha$ -synucléine dans des populations de neurones traduit la présence de synucléopathies. A son état initial, la structure de l' $\alpha$ -synucléine se présente sous la forme d'hélice  $\alpha$  contrairement à l'état pathogène, où la forme de feuillets  $\beta$  parallèles devient prédominante. C'est sous cette forme de feuillets  $\beta$  parallèles que les agrégats d' $\alpha$ -synucléine se forment.

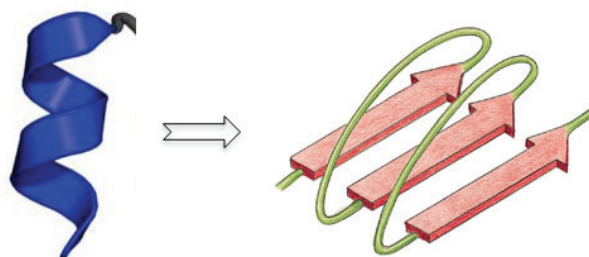


Figure 1

Si l' $\alpha$ -synucléine joue un rôle essentiel dans les synucléopathies, son rôle exact dans l'apparition et le développement de la maladie reste encore très mal connu.<sup>[2]</sup>

La seule technique de diagnostic de certitude de la DCL, à l'heure actuelle, est par observation *post-mortem* des agrégats sur des coupes de cerveau, via l'immunohistochimie. L'analyse des symptômes et l'étude comportementale est le seul diagnostic possible du vivant du patient, ce qui peut être cause d'ambiguïté vu les symptômes très proches avec la maladie d'Alzheimer.

De plus, la plupart des protéines impliquées dans les autres maladies neurodégénératives sont également sous la forme de feuillet  $\beta$ . Par exemple, dans la maladie d'Alzheimer, les agrégats de  $\beta$ -amyloïde se présentent sous forme de feuillets  $\beta$  anti-parallèles. Ces feuillets  $\beta$  de la  $\beta$ -amyloïde sont aussi présents dans les DCL.

L'objectif premier est de développer un ligand sélectif des agrégats d' $\alpha$ -synucléine afin de pouvoir les différencier par imagerie des autres agrégats.

Le développement de ligands sélectifs de ces agrégats d' $\alpha$ -synucléine ne pourra se faire que par un « screening en aveugle », car la structure exacte des agrégats pathogènes de l' $\alpha$ -synucléine n'a pas encore été bien caractérisée.<sup>[3]</sup>

C'est un challenge important que de développer de nouvelles méthodes permettant de diagnostiquer précocement ces pathologies *in vivo*, afin de pouvoir commencer les traitements plus rapidement et surtout pour suivre l'évolution de la maladie.

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une méthode peu invasive, en imagerie médicale *in vivo*, qui s'avère être parfaitement adaptée à cet objectif.

## **1.2 La tomographie par émission de positons**

### **1.2.1 Principe**

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale, développée dans les années 1970. Cette technique est basée sur la fixation d'un radiotraceur sur une cible, qui va émettre un signal, que le tomographe va retransmettre en image 3D.<sup>[4]</sup>

### **1.2.2 La radioactivité**

La radioactivité est un phénomène physique, qui met en jeux des noyaux atomiques instables qui en se désintégrant, libèrent des rayonnements divers. Il existe trois rayonnements qui sont les rayonnements  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . En se désintégrant, les radioéléments subissent une loi de décroissance exponentielle. Dans le cas particuliers des radiotraceurs, la période ou temps de demi-vie (T) du radioélément doit être suffisamment longue pour pouvoir réaliser la radiosynthèse, la purification et le contrôle qualité du radiotraceur, mais également suffisamment courte pour minimiser la dosimétrie du patient.

Le Becquerel (Bq) est l'unité officielle en radiochimie et correspond à une désintégration par seconde. Le Curie (Ci) est une autre unité, encore couramment utilisée, et qui correspond à  $3,7 \cdot 10^{10}$  désintégrations par seconde. Une autre notion très importante pour un radiotraceur est son activité spécifique (AS). Cette AS est la dilution du radioisotope par son isotope stable. Pour un radiotraceur, l'AS permet de déterminer la quantité molaire de radiotraceur injecté en fonction de la radioactivité. Afin de minimiser la quantité de molécules injectées et de rester à une dose sub-pharmacologique, ou dose traceuse, l'AS devra être la plus élevée possible.

### **1.2.3 Production des radionucléides**

Les isotopes radioactifs utilisés sont produits à la demande par un cyclotron médical. Différents éléments radioactifs peuvent être ainsi produits. Les radioéléments les plus classiquement utilisés en Tomographie par émission de positons (TEP) sont :



- Le fluor  $^{18}\text{F}$  : produit par bombardement d'oxygène  $^{18}\text{O}$  avec des protons, suivant une réaction  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ . Ce processus permet de produire des fluorures  $^{18}\text{F}^-$  ou du  $^{18}\text{F}[\text{F}_2]$ . La demi-vie du  $^{18}\text{F}$  est de 109 min.
- Le carbone  $^{11}\text{C}$  : produit par bombardement d'azote  $^{14}\text{N}$  avec des protons, suivant une réaction  $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ . Le carbone  $^{11}\text{C}$  est le plus généralement récupéré sous forme de  $^{11}\text{C}[\text{CO}_2]$  (dû aux traces de dioxygène présente). La demi-vie du  $^{11}\text{C}$  est de 20 min.

#### 1.2.4 Production de radiotraceur

Le processus de production se découpe en plusieurs étapes : tout d'abord, la synthèse du précurseur, ensuite le radiomarquage avec l'élément radioactif, la purification du radioligand, et finalement la formulation du radiotraceur en vue de l'administration au patient.

Si la synthèse des précurseurs est liée aux contraintes traditionnelles de la chimie organique, la suite du processus subit des contraintes plus drastiques liées à la décroissance radioactive du radioélément. Ainsi, l'ensemble radiomarquage + purification + formulation doit être effectué dans un temps relativement court, lié à la période du radioisotope (en général  $< 3T$ ), afin de disposer de suffisamment de radioactivité pour réaliser l'acquisition des images. Cette contrainte temporelle justifie notre choix de s'intéresser plus spécifiquement à des molécules marquées au  $^{18}\text{F}$ . De plus, du fait de la radioactivité, toutes ces étapes devront se réaliser en enceintes blindées, via des automates. Ceci nous entrainera à envisager l'étape d'incorporation du  $^{18}\text{F}$  en dernière étape.

Il est important de noter que pour chaque radiotraceur, il est nécessaire de synthétiser au préalable la molécule dite « froide », c'est-à-dire portant un fluor  $^{19}\text{F}$ , non-radioactif, afin de pouvoir réaliser les premières évaluations biologiques. Si les affinités obtenues s'avèrent intéressantes, le précurseur du radiomarquage devra alors être synthétisé.

Il existe deux stratégies pour introduire un atome de  $^{18}\text{F}$  dans une molécule organique : la fluoration électrophile utilisant  $^{18}\text{F}[\text{F}_2]$  ou et la fluoration nucléophile via  $^{18}\text{F}^-$ . Du fait d'une dilution isotopique importante liée à sa production,  $^{18}\text{F}[\text{F}_2]$  possède une faible activité spécifique. Par conséquent, notre choix s'est plutôt porté sur  $^{18}\text{F}^-$  qui lui possède une haute AS.

#### 1.2.5 La fluoration nucléophile

Produit par le cyclotron, la forme nucléophile du fluor est l'anion  $^{18}\text{F}^-$ , récupéré en solution aqueuse.

Un piégeage sur résine échangeuse d'ions permet de purifier les ions fluorures, puis une élution avec une solution de carbonate de potassium permet de récupérer les fluorures sous forme de fluorure de potassium KF.

Afin de disposer d'anion  $^{18}\text{F}^-$  « nu », donc très nucléophile, un agent chélatant du potassium est ajouté à la solution (en général le Kryptofix 222). Après séchage azéotropique des fluorures, les réactions sont conduites, de manière générale, dans un solvant polaire aprotique, comme l'acétonitrile ou le DMSO.

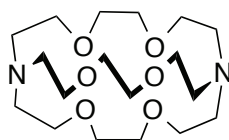


Figure 2. Kryptofix 222

L'atome de fluor radioactif est introduit à la place d'un groupement partant sur le précurseur. Dans la majorité des cas, il est possible d'introduire l'atome de fluor sur une chaîne alkyle ou sur un noyau aromatique.

Avec les chaînes aliphatiques, les groupements partants sont les halogénures (Cl, Br, I), ou les sulfonates (OMs, OTs, OTf). A titre d'exemple, nous pouvons citer le  $[^{18}\text{F}]$ -2-fluoro-2-desoxy-D-glucose (FDG), qui est le radiotraceur TEP le plus utilisé cliniquement.

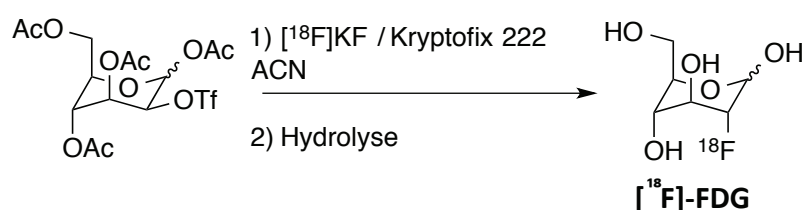


Schéma 1

Avec les noyaux aromatiques, la fluoration est effectuée par substitution nucléophile aromatique. Cette réaction nécessite des composés possédant des substituants électroattracteurs en position *ortho* ou *para* du groupement partant comme des groupements cyano, carbonyl ou sulfonyl. Parmi les groupements partants en  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , on peut citer : le groupement nitro ( $\text{NO}_2$ ), les halogénures (F, Cl, Br, I) et les ammoniums ( $\text{N}^+\text{R}_4$ ). Le fluor est également un bon groupe partant, mais il induit une dilution isotopique et n'est donc que peu utilisé.

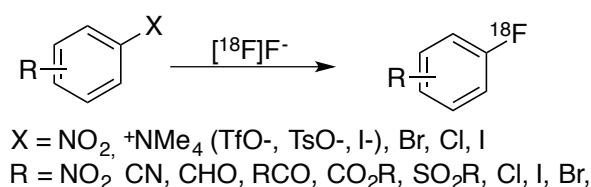


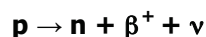
Schéma 2

### 1.2.6 Formulation du radiotraceur

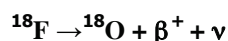
Après le radiomarquage, une purification du radiotraceur par HPLC est nécessaire, suivie d'une étape de formulation sur cartouche C18 afin d'éliminer le solvant HPLC et finalement disposer d'une solution alcoolique du produit. Finalement, une dilution dans du sérum physiologique suivie d'une filtration stérilisante permet d'obtenir un injectable conforme avec les recommandations de la pharmacopée. Un contrôle qualité final permet de valider la pureté chimique et radiochimique du produit final (via HPLC par comparaison avec la référence froide).

### 1.2.7 L'acquisition de l'image

Après injection, le radioligand va se fixer sur la protéine ou le récepteur ciblé et le radionucléide va émettre un signal, qui sera détecté. Les radionucléides émetteurs de positons sont caractérisés par des noyaux déficitaires en neutrons. Ils obtiennent leur stabilité grâce à une réaction nucléaire qui transforme un proton  $p$  en neutron  $n$ , avec l'émission d'un positon  $\beta^+$  (une particule possédant la même masse que l'électron mais une charge positive), et d'un neutrino  $\nu$  (particule neutre).



Ainsi, le  $^{18}\text{F}$  se désintègre en donnant un atome d'oxygène  $^{18}\text{O}$ , un positon et un neutrino :



Les positons  $\beta^+$  émis par un radiotraceur parcourent une distance qui dépend de leur énergie cinétique initiale, qui se dissipe au fur et à mesure de leur avancement. Lorsque son énergie cinétique devient inférieure à un certain seuil, le positon s'annihile avec un électron rencontré sur son chemin, et la réaction d'annihilation produit deux photons gamma  $\gamma$  d'une énergie égale à 511 KeV chacun, s'éloignant l'un de l'autre dans deux directions opposées.

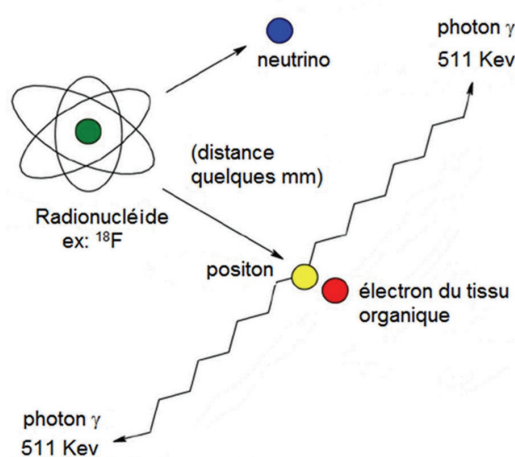


Schéma 3

L'imagerie TEP est basée sur la détection des deux photons  $\gamma$  émis simultanément par cette réaction d'annihilation. Les détecteurs sont disposés en couronne autour du patient. Lorsque deux photons  $\gamma$  heurtent simultanément deux détecteurs opposés, l'ordinateur considère qu'une annihilation a eu lieu sur la ligne reliant les deux points d'impacts des photons. Enfin, un logiciel trace une image tridimensionnelle basée sur l'analyse de tous les points d'annihilation détectés.

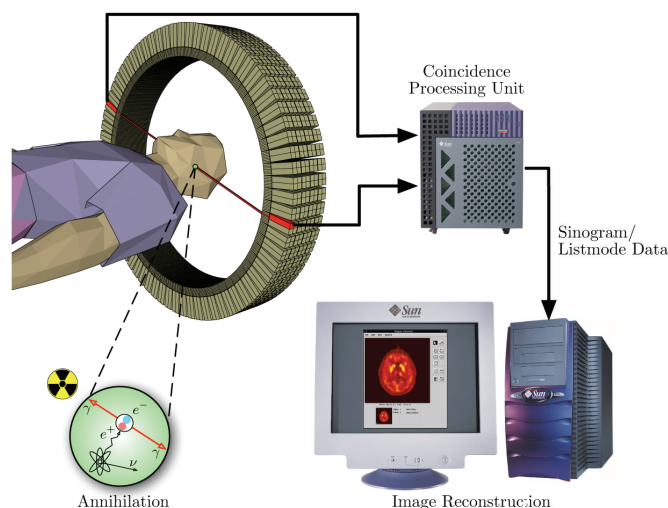


Figure 3

### 1.3 Les radioligands de l' $\alpha$ -synucléine

#### 1.3.1 Intérêt

Le diagnostic de certitude d'une DCL ne peut se faire qu'à partir d'examen de symptômes du patient ou bien par examen histologique *post-mortem* du cerveau du patient. La mise au point d'une technique d'imagerie non-invasive de la forme pathogène de l' $\alpha$ -synucléine représenterait une avancée dans les domaines suivants :

- Le diagnostic précoce des  $\alpha$ -synucléinopathies.
- Le diagnostic différentiel. Détections des agrégats d' $\alpha$ -synucléine, comparé à ceux de la  $\beta$ -amyloïde.
- Le suivi de l'évolution de la maladie, et l'adaptation du traitement à long termes.

#### 1.3.2 Principaux radioligands développés en TEP

Afin d'étudier la protéine  $\alpha$ -synucléine, certains radiotraceurs, destinés à l'imagerie de la  $\beta$ -Amyloïde, ont été testé sur des agrégats d' $\alpha$ -synucléine. Ces radioligands sont inspirés de la Thioflavine T, colorant histochimique, utilisé pour des analyses *post-mortem*. Les deux radiotraceurs ayant donnés les meilleurs résultats à ce jour sont : le **PIB** <sup>[5]</sup> (réactif B de Pittsburgh) et le **BF227**. <sup>[6]</sup>

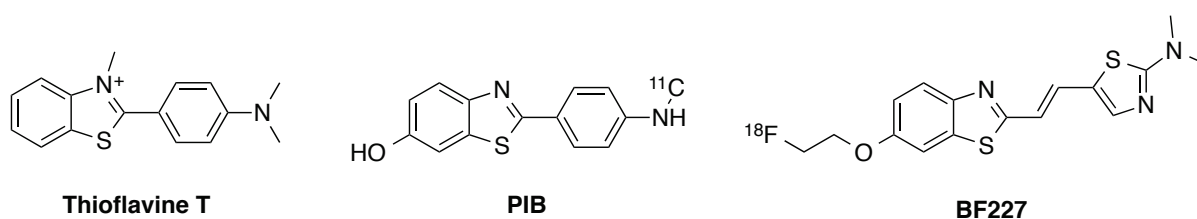


Figure 4

Cependant, l'affinité du **PIB** pour les plaques  $\beta$ -amyloïde est supérieure à celle des plaques de l' $\alpha$ -synucléine.<sup>[7]</sup> Bien qu'étant le plus utilisé actuellement, le **BF227** possède une faible sélectivité  $\alpha$ -

synucléine /  $\beta$ -amyloïde.<sup>[8]</sup> Très récemment, deux radioligands (**[<sup>18</sup>F]R2** et **[<sup>11</sup>C]R1**) ont été publiés en 2014.<sup>[9]</sup> Ces deux composés ont démontré une bonne biodisponibilités et des affinités encore peu satisfaisantes pour la forme pathogène de l' $\alpha$ -synucléine de l'ordre de 30-40nM. De plus, leur profil pharmacocinétique n'est pas en accord avec le développement d'un radiotraceur TEP.

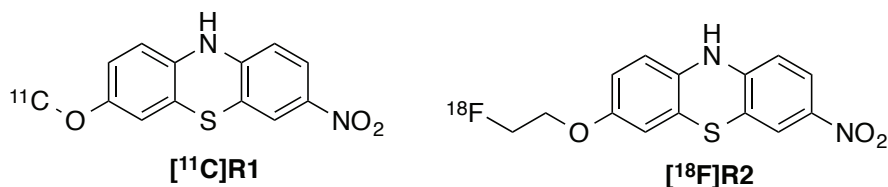


Figure 5

En 2011, le groupe de Santos a synthétisé des composés de type styryl-benzazole (non radiomarqués).<sup>[10]</sup> Des tests d'affinités ont été effectués par fluororescence sur les agrégats de la protéine d'  $\alpha$ -synucléine et de  $\beta$ -amyloïde.

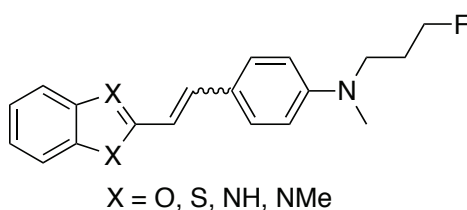


Figure 6

Composé testé (Isomère)	X = O (Z)	X = O (E)	X = S (Z)	X = S (E)	X = NH (E)	X = NMe (Z)	X = NMe (E)
$\alpha$ -Synucléine ( $\mu$ M)	7,43	3,24	7,35	1,38	3,31	1,85	1,81
$\beta$ -Amyloïde ( $\mu$ M)	5,99	4,48	23,96	10,67	3,63	3,52	5,19

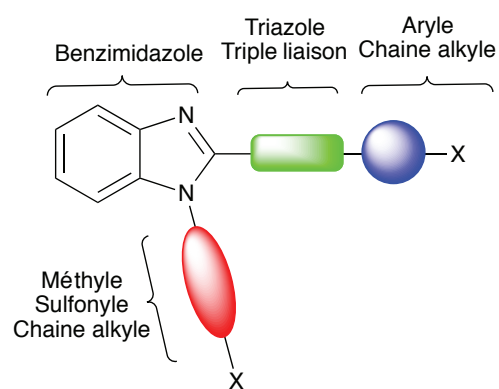
Tableau 1

Les résultats ont pu démontrer que les composés de type N-méthyl-benzimidazole possédaient une meilleure affinité pour la protéine  $\alpha$ -synucléine que la  $\beta$ -amyloïde.

### 1.3.3 Objectifs

Lors d'une thèse de pharmacie, une série de molécules de type styryl-benzothiazole (dérivées du **BF227**) a été synthétisée au laboratoire et les résultats ont montré que la double liaison s'isomérisait *in vivo*. Une nouvelle famille de radiotraceur basée sur le motif benzimidazole sera développée et la double liaison sera remplacée par un triazole ou une triple liaison.

Le positionnement de la « partie » radioactive sur la molécule sera étudié, afin d'évaluer son influence. Vu la structure en feuillet  $\beta$  de la protéine  $\alpha$ -synucléine, il convient que les ligands soient plans pour pouvoir s'insérer dans les feuillets de la protéine et comporter des noyaux aromatiques ou des systèmes conjugués pour pouvoir interagir via des interactions de type  $\pi$ - $\pi$  *stacking* avec la protéine.



Pour chaque molécule cible, la stratégie de synthèse devra permettre d'obtenir le produit fluoré froid, mais également le précurseur de radiomarquage.

## 2 Résultats et discussions

### 2.1 Synthèse des radioligands

#### 2.1.1 Espaceur triple liaison

##### 2.1.1.1 Rétrosynthèse

D'un point de vue rétrosynthétique, les composés de types alcynyl-benzimidazoles peuvent être obtenus à partir de bromo-benzimidazole, via un couplage de Sonogashira. Le bras fluoré ou celui du précurseur peuvent être introduit sur l'azote du benzimidazole, via une simple réaction de substitution nucléophile.

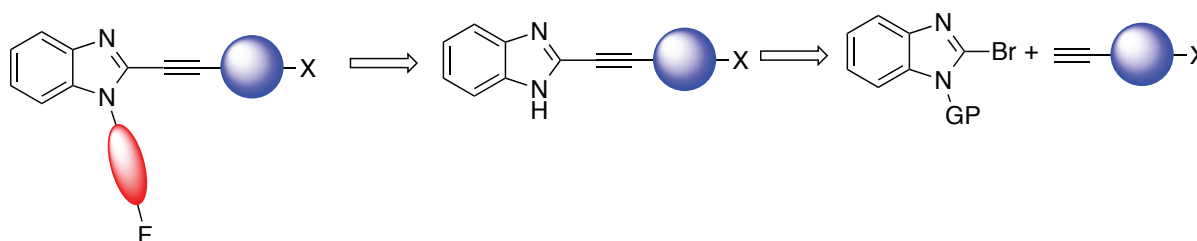


Schéma 4

##### 2.1.1.2 Protection du 2-bromobenzimidazole **30**

Plusieurs essais de couplage de Sonogashira avec le 2-bromo-benzimidazole libre (**30**) ont été effectués, mais aucun n'a permis d'obtenir le produit attendu. Ceci est certainement dû au fait que le N-H du benzimidazole **30** inhibe complètement la réaction de couplage. Une protection de cette fonction par un groupement Boc a été effectuée avec un bon rendement de 95% en **31**. De plus cette réaction peut se faire à l'échelle de plusieurs grammes.

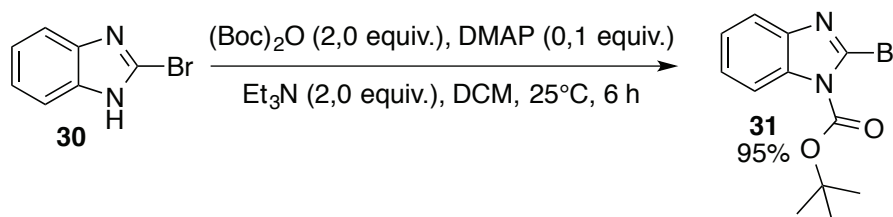


Schéma 5

##### 2.1.1.3 Couplage de Sonogashira

Le couplage de Sonogashira est un couplage pallado-catalysé puissant permettant d'introduire un groupement alcynyl sur un aromatique ou un hétéroaromatique de manière efficace. La position C<sub>2</sub> du benzimidazole **31**, fonctionnalisée par un atome de brome, est très activée et ne requiert pas de conditions de couplage particulières, le composé **31** a été engagé dans le couplage avec une série d'alcynes terminaux dans des conditions classiques de Sonogashira (Schéma 5).<sup>[11]</sup>

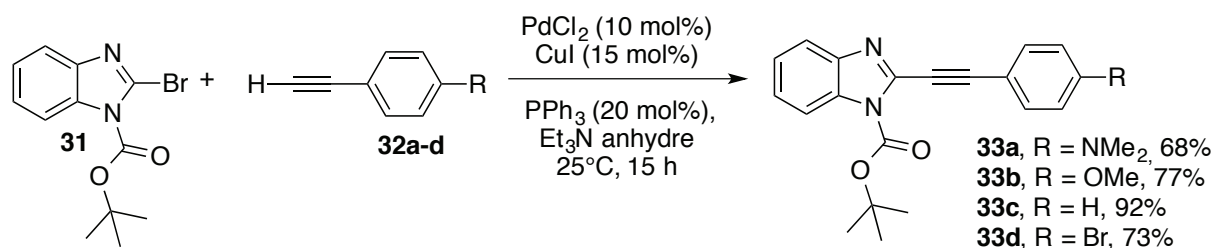


Schéma 6

La réaction s'est révélée efficace pour synthétiser ce type de composés (**33a**, **33b**, **33c**, et **33d**). En effet, de bons rendements, après purification ont été obtenus. Néanmoins, le triéthylamine est utilisée comme solvant de réaction et doit être parfaitement dégazée, afin d'éliminer au maximum la réaction d'homo-couplage des alcynes. En effet, la réaction de Glaser est une réaction catalysée au cuivre qui génère des produits de type bis-acétylénique et est favorisée en présence d'oxygène dans le milieu.<sup>[12]</sup> Nous pouvons noter que la fonctionnalisation en position *para* du noyau aromatique de l'alkyne conduit à des rendements isolés plus faibles. Ceci ne provient pas de la réaction de couplage en elle-même, car la réaction est totale, mais est plutôt dû aux problèmes liés à la purification des produits rendue difficile par leur insolubilité.

La fonctionnalisation, avec un atome de brome, sur le composé **33d** offre la possibilité d'effectuer d'autres réactions de couplage, afin d'allonger la chaîne du benzimidazole. Une augmentation de la longueur de la chaîne pourrait avoir une influence sur l'affinité avec nos protéines cibles. Une sélectivité pourrait être évaluée via les interactions avec la protéine  $\alpha$ -synucléine vis-à-vis d'autres protéines comme la  $\beta$ -amyloïde.

Les conditions classiques de Sonogashira, précédemment utilisées, ont permis d'isoler le composé **34a** avec un rendement modeste de 30% (Schéma 7).

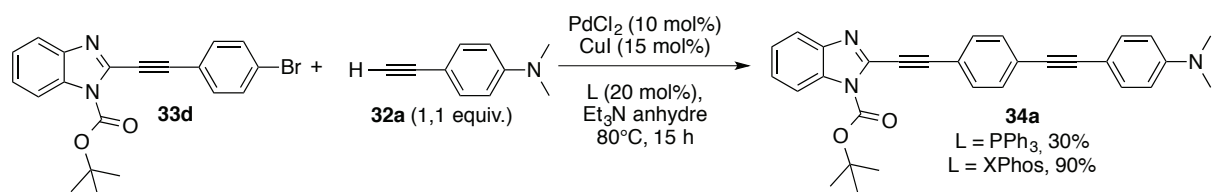


Schéma 7

L'utilisation d'une biarylphosphine (XPhos) a permis d'augmenter le rendement en **34a** à hauteur de 90%. D'après les travaux de Buchwald, ce type de phosphine permet d'augmenter la vitesse de l'élimination réductrice, qui est le plus souvent l'étape limitante dans les réactions pallado-catalysées.<sup>[13]</sup>

#### 2.1.1.4 Déprotection du Boc

La déprotection des benzimidazols **33a**, **33b** et **33c** peut avoir lieu en milieu acide. L'acide triflique (TfOH) a été choisi et a permis de synthétiser les composés NH efficacement et rapidement. Des



premiers tests avaient été effectués avec l'acide trifluoroacétique (TFA), mais ces réactions ont donné lieu à des mélanges inséparables de sous-produits non identifiés. Vue la pureté des produits **35a**, **35b** et **35c** obtenus après traitement et de leur faible solubilité, ceux-ci ont été engagés directement dans les réactions de fonctionnalisation, sans purification supplémentaire.

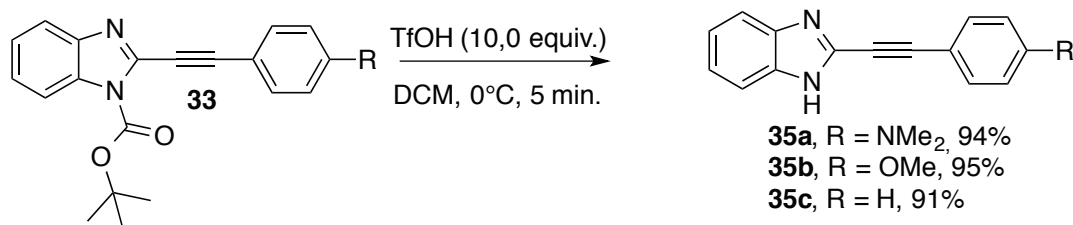


Schéma 8

#### 2.1.1.5 N-Fonctionnalisation des composés **35**

Le squelette alcynyl-benzimidazole **35** en mains, il est maintenant possible de le fonctionnaliser, afin de synthétiser les molécules froides et les précurseurs de radiomarquage, à l'aide de chaînes alkyles ou de groupement benzènesulfonyle. Les chaînes fluoroéthyle,<sup>[14]</sup> fluoropropyle et la chaîne triéthylène glycol fluorées,<sup>[15]</sup> ont été envisagées. La longueur de la chaîne alkyle est étudiée afin de voir son influence lors du radiomarquage, mais aussi lors des interactions avec la protéine  $\alpha$ -synucléine. Egalement, un deuxième groupement, très étudié au sein du laboratoire, le fluorobenzènesulfonyle, a été envisagé. En ce qui concerne les précurseurs de radiomarquage, il faut utiliser un groupement partant, capable d'être substitué par un atome de fluor et qui, dans le cas des  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , ne soit pas être assez nucléophile pour ré-effectuer une substitution du fluor. Ainsi, le fluor est remplacé par un groupement nitro sur les groupements benzènesulfonyles, et par un groupement tosylate (OTs) sur les chaînes alkyles. Afin de mettre au point les réactions de fonctionnalisation et les conditions de radiomarquage, le benzimidazole **35a** a été choisi comme substrat modèle.

#### 2.1.1.6 Synthèse des chaînes alkyles bis-tosylés **41** et **42**

Les précurseurs bis-tosylés **41** et **42** sont synthétisés à partir des diols commerciaux par réaction avec le chlorure de tosyloxy (Schéma 8). Un excès de diols est utilisé afin de faciliter les purifications des composés bis-tosylés **41** et **42**. Les composés **41** et **42** sont obtenus avec des rendements non optimisés satisfaisants sur plusieurs grammes. Le bis-tosyl **45** est quant à lui commercial.

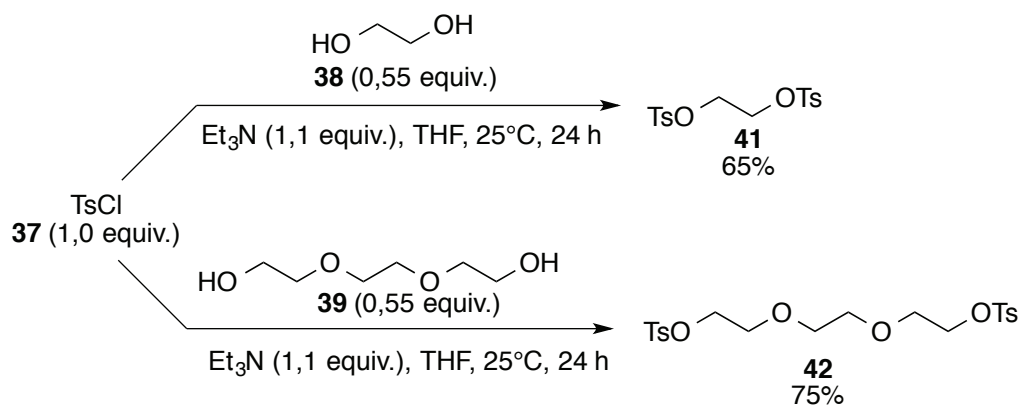


Schéma 9

#### 2.1.1.7 Synthèse des analogues mono-fluorés des chaînes alkyles

Le 2-fluoroéthanol **43** est engagé avec le chlorure de tosylate afin de synthétiser le composé fluoré **44**. Le tosylate attendu **44** est obtenu avec un rendement satisfaisant de 79 % (schéma 9).

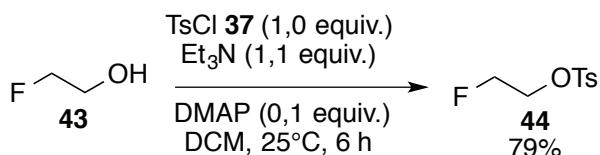


Schéma 10

Le composé **46**, homologue supérieur de **44**, a également été synthétisé à partir du composé **45**, via l'utilisation de TBAF (excès) comme agent fluorant. Un faible rendement a été obtenu et une double substitution a également été observée.

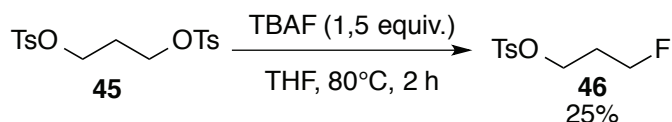


Schéma 11

La synthèse du composé fluoré **47** a tout d'abord été envisagée à partir du composé **42** par substitution nucléophile de l'un des deux groupes partants OTs par le TBAF ( $\text{Bu}_4\text{NF}$ ) et le TBAT ( $\text{Ph}_3\text{SiF}_2\text{NBu}_4$ ), mais ces réactions n'ont pas conduit au produit désiré.

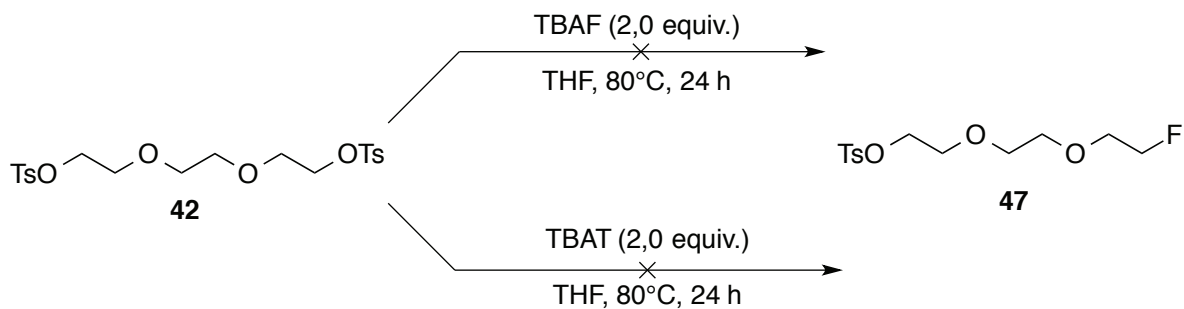


Schéma 12

Via une déoxyfluoruration au DAST, la chaîne fluorée **49** a finalement été synthétisée à partir du composé commercial **48**. Le composé **49** est obtenu avec un rendement correct de 70 % (Schéma 13).

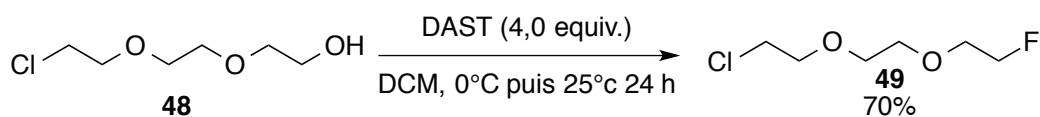


Schéma 13

#### 2.1.1.8 Fonctionnalisation du benzimidazole **35a**

Le benzimidazole **35a** a été fonctionnalisé par les différentes chaînes synthétisées préalablement. Les molécules froides et les précurseurs de radiomarquage ont été obtenus avec des rendements corrects. Uniquement **T3CBIYB** a été obtenu avec un rendement plutôt faible. A cause de la faible solubilité de certains composés dans le THF, le DMF a été utilisé. Sur bon nombre de composés, des problèmes de purification, du à la faible solubilité des produits, ont été rencontrés. Dans le cas de **F2PBIYB**, il a fallu ajouter du  $n\text{Bu}_4\text{NI}$ , afin de favoriser la substitution. Le benzimidazole **35a** a pu être sulfonylé avec de bons rendements. Une nomenclature spécifique au laboratoire a été utilisée pour les molécules fluorés et leurs précurseurs.

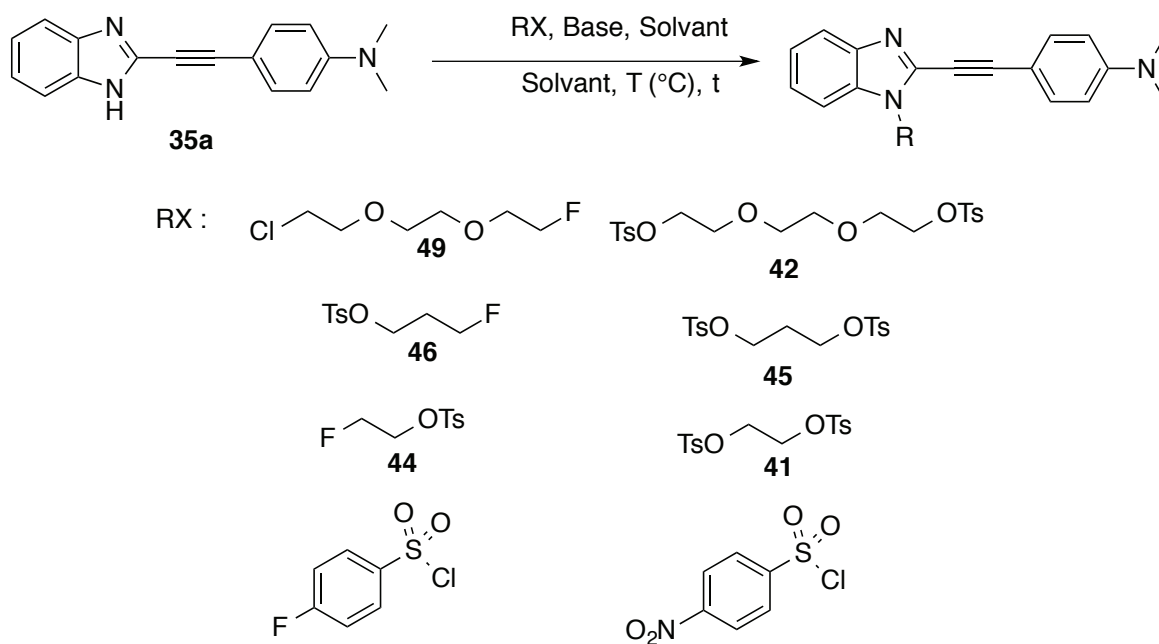


Schéma 14

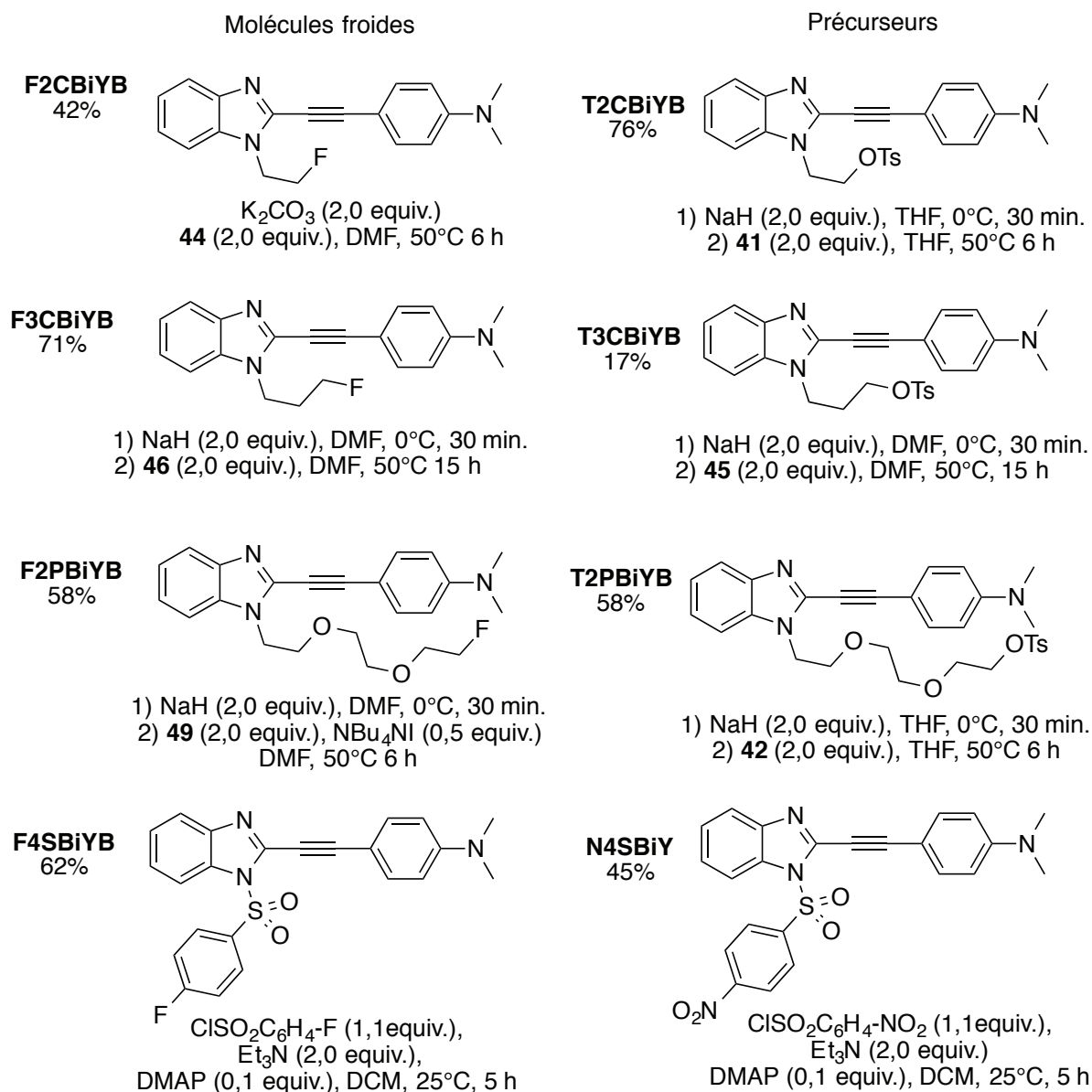


Figure 8

Quatre molécules froides et quatre précurseurs ont été synthétisés avec succès et seront étudiés en radiochimie et tests biologiques dans le second paragraphe.

### 2.1.2 Espaceur triazole

Une fonction triazole, comme espaceur, présente certains d'avantages. Dans un premiers temps, cette fonction reste plane, ce qui permet de conserver le même type d'interaction avec les feuillets  $\beta$  de l' $\alpha$ -synucléine. Une interaction supplémentaire, par liaison hydrogène avec la protéine, est également possible, via les différents atomes d'azote présents sur le triazole.

#### 2.1.2.1 Rétrosynthèse

Cette approche rétrosynthétique est basée sur la synthèse d'un intermédiaire commun, un acétylènebenzimidazole, avec sa fonction NH protégée. Cette intermédiaire proviendrait du 2-

bromobenzimidazole, et serait engagé dans des cyclisations de Huisgen, pour former le groupement triazole. L'introduction du  $^{18}\text{F}$  pourrait être envisagée soit sur la partie benzimidazole, via une fonctionnalisation de l'azote, soit sur le substituant de l'azote du triazole.

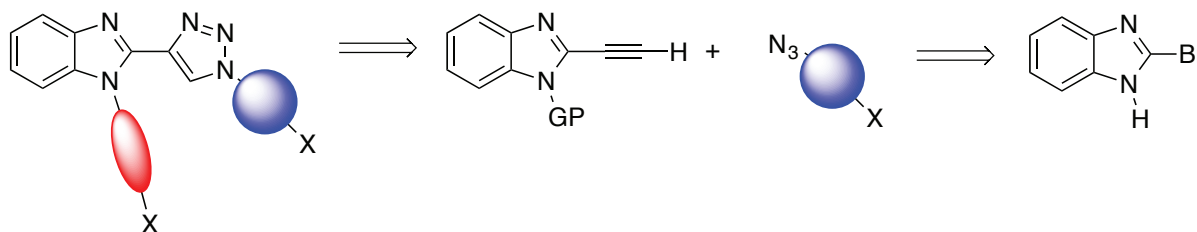


Schéma 15

### 2.1.2.2 Synthèse de produits de départ

Comme observé précédemment, l'azote libre du benzimidazole inhibe totalement les réactions de couplage. Il est possible de le remplacer soit par un groupement protecteur, comme le Boc, si on souhaite par la suite, introduire la chaîne radioactive sur le benzimidazole, soit par un groupement alkyle, comme un méthyle, si l'on veut introduire le bras à radiomarquer sur la partie triazole.

La réaction de protection de l'azote libre par un Boc a été réalisée dans le chapitre précédent. De même, la méthylation a également été réalisée avec un très bon rendement de 99% sur l'échelle du gramme.

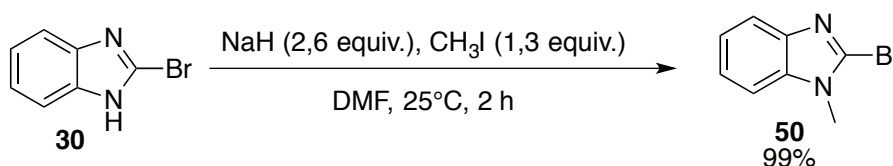


Schéma 16

### 2.1.2.3 Réaction de couplage de Sonogashira

Pour synthétiser l'intermédiaire acétylènebenzimidazole, la prochaine étape est le couplage de Sonogashira. La réaction a été réalisée avec l'acétylène TIPS. Les deux bromo-benzimidazoles N-fonctionnalisés (**31** et **50**) ont été engagés dans les mêmes conditions que précédemment. Les rendements obtenus sont bons (84% à partir du composé **31**). Dans le cas du 2-bromobenzimidazole méthylé **50**, le produit issu du couplage de Sonogashira **53** a été engagé directement dans l'étape de déprotection sans purification supplémentaire.

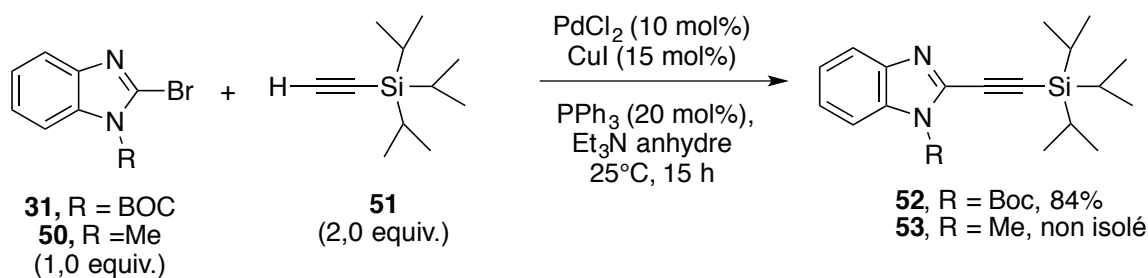


Schéma 17

Même si la triéthylamine a été dégazée plusieurs fois, le sous-produit issu de l'homocouplage de l'acétylène-TIPS a été, quand même, observé en quantité importante. Deux équivalents du l'acétylène-TIPS ont alors été utilisés afin d'obtenir des rendements satisfaisants.

#### 2.1.2.4 Déprotection du TIPS

L'alcyne terminal peut être obtenu par déprotection du groupement TIPS. En fonction du benzimidazole-acétylène-TIPS, différentes méthodes ont été utilisées. Dans le cas du composé **53**, des conditions classiques,<sup>[16]</sup> au TBAF, ont été utilisées et le composé **55** a été obtenu avec un bon rendement de 67% sur deux étapes. Si le TBAF est utilisé avec le composé **52**, un mélange de produit **54** et du produit **54** déprotégé est observé. En effet, le groupement Boc est connu pour être sensible aux ions fluorures du TBAF.<sup>[17]</sup> De ce fait, le composé **52** a été déprotégé par une réaction plus sélective utilisant AgF.<sup>[18]</sup> Ainsi, le composé **54** est obtenu avec un bon rendement de 75% après purification.

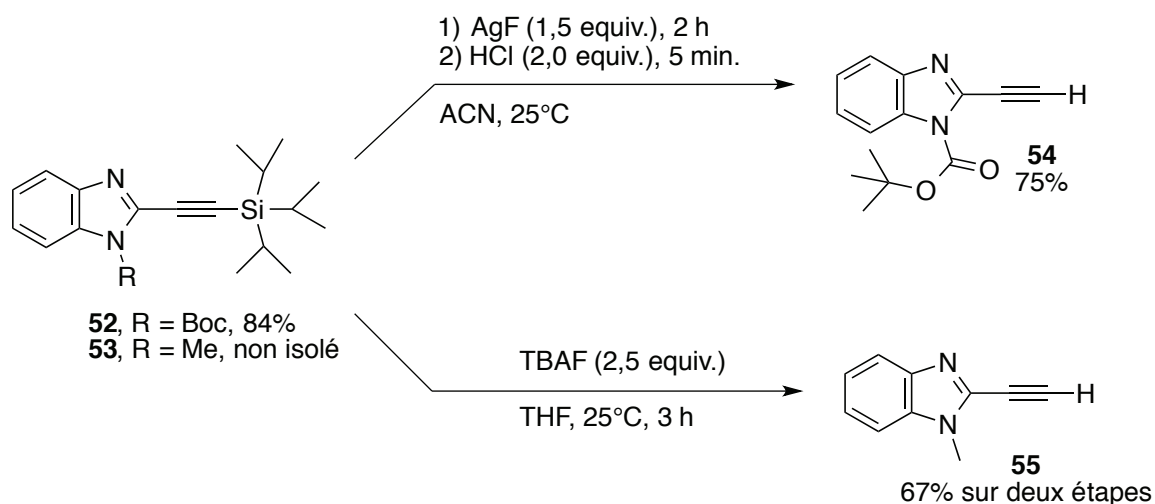
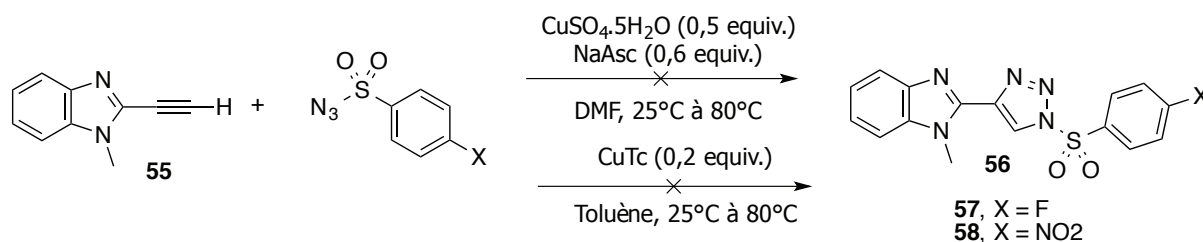


Schéma 18

#### 2.1.2.5 Cycloaddition de Huisgen avec un azidure de sulfonyle

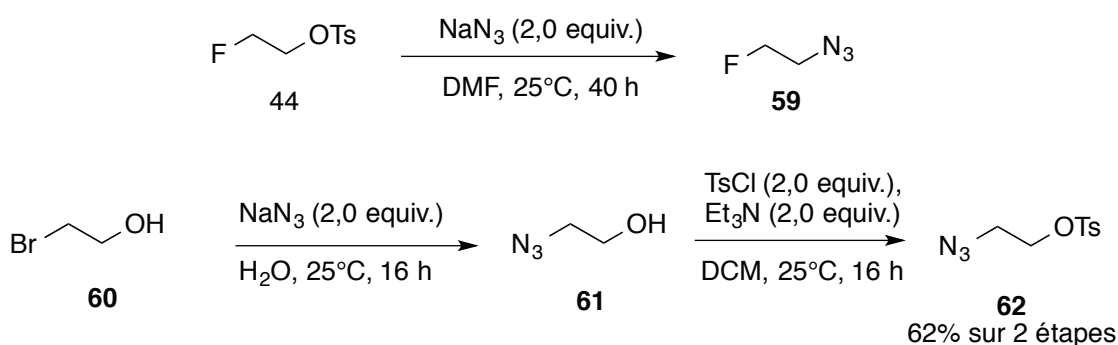
Les azotures de sulfonyles sont des composés utilisés dans les cycloadditions de Huisgen et les composés fluorés et nitrés ont été envisagés dans la synthèse de radioligand.

Dans un premier temps, l'utilisation des conditions classiques de cyclisation (sulfate de cuivre et ascorbate de sodium) ont été utilisées, mais seule la dégradation des réactifs a été observé. D'après la littérature, certains intermédiaires réactionnels seraient instables et se dégraderaient dans le milieu avec ces conditions.<sup>[19]</sup> Une publication rapporte la formation de triazoles sulfonylés avec de bons rendements en utilisant des azotures sulfonyles aromatiques avec l'utilisation d'un catalyseur au cuivre différents, le CuTc.<sup>[20]</sup> Ces conditions ont été appliquées avec le composé **55** et les deux azotures sulfonylés nitrés et fluorés, mais aucun des produits attendus n'a été observé. Cette non-réactivité peut être expliquée par les effets électroattracteurs du fluor et du nitro.



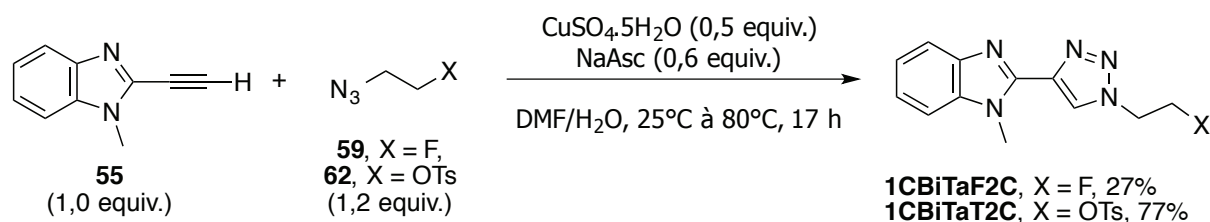
#### 2.1.2.6 Utilisation d'azoture d'alkyle

Les azotures d'alkyles avec une chaîne portant un atome de fluor ou un tosylate ont été envisagés afin d'effectuer une cyclisation de type Huisgen. Via des réactions de substitution nucléophile avec  $\text{NaN}_3$ , les azotures d'alkyles **59** et **62** ont été préparés (schéma 20).



Vu la forte volatilité du composé **59**, celui-ci n'a pas été isolé, mais engagé en solution dans le DMF dans les étapes suivantes. Le produit **62** a lui été isolé avec un bon rendement de 62% sur deux étapes.

Ces composés ont été ensuite engagés dans une réaction de cycloaddition avec **55** (Schéma 21).



Le précurseur de radiomarquage **1CBiTaT2C** a été obtenu avec un bon rendement de 77%, le ligand froid **1CBiTaF2C** a, quant à lui, été isolé avec un faible rendement. Ceci peut s'expliquer par l'utilisation d'une solution du composé **59** non titrée. Par conséquent, la quantité exacte d'azoture dans le milieu n'est qu'estimée.

#### 2.1.2.7 Utilisation d'un azoture aromatique

Afin de comparer l'intérêt d'un espaceur triazole à un espaceur triple liaison, des analogues directs des composés synthétisés dans le chapitre 1 ont été envisagés (Schéma 22).

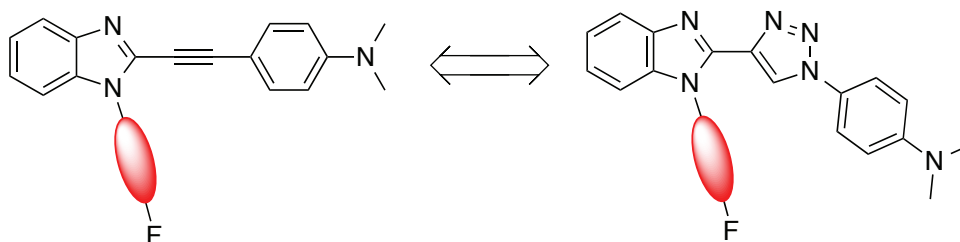


Schéma 22

Le composé **66** a été synthétisé par couplage au cuivre en présence de  $\text{NaN}_3$  et du bromure de diméthylaniline **65**. L'azoture aromatique **66** a été obtenu avec un bon rendement de 80%

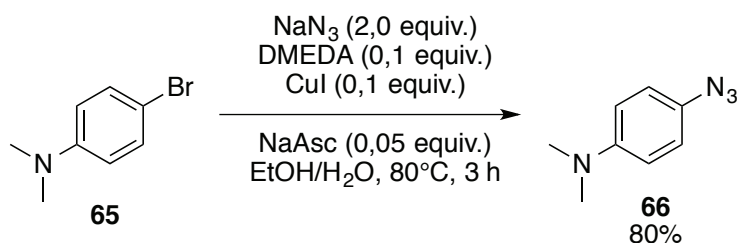


Schéma 23

Inspiré de la littérature,<sup>[21]</sup> la cycloaddition entre **54** et **66** a été réalisée et a permis d'isoler le composé **67** attendu avec un rendement correct de 70% après purification (Schéma 24).

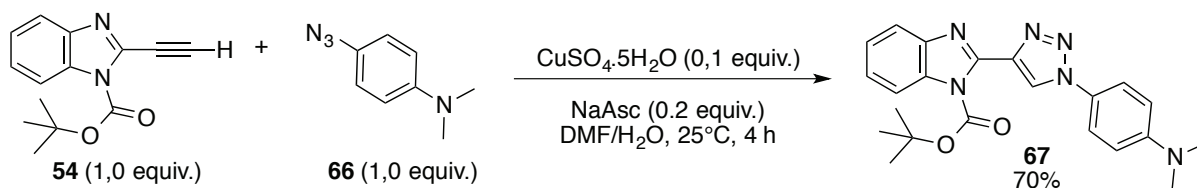


Schéma 24

#### 2.1.2.8 Déprotection du Boc

Le composé **67** peut être ensuite déprotéger dans des conditions de déprotection standard (TFA/DCM) avec un bon rendement (Schéma 25). Dans ce cas précis, il n'est pas nécessaire d'utiliser l'acide triflique, comme dans le chapitre précédent.

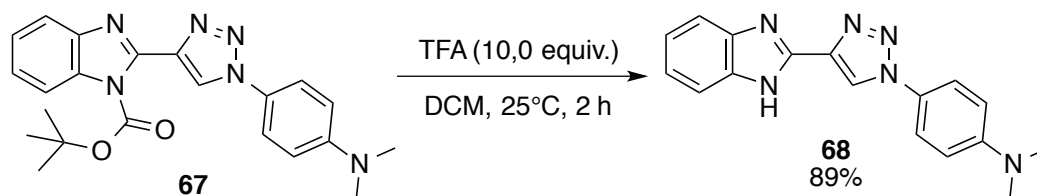
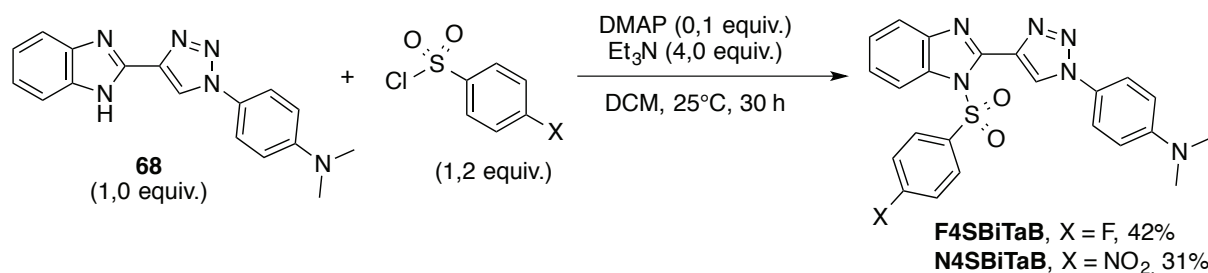


Schéma 25

#### 2.1.2.9 Fonctionnalisation du benzimidazole

Dans le cadre de la fonctionnalisation du composé **68**, l'introduction d'un groupement sulfonyle fluoré ou nitré a d'abord été envisagé.





Les composés fluorés et nitrés, **F4SBiTaB** et **N4SBiTaB**, ont été isolés avec des rendements moyens de 42% et 31%. Ces rendements sont encore à optimiser mais les produits attendus ont été isolés en quantité suffisante pour pouvoir effectuer les tests biologiques.

### 2.1.3 Conclusion

Via des réactions de Sonogashira et des cycloadditions de type Huisgen, une série de six benzimidazoles a été synthétisée de manière efficace (Figure 9). Le position de la partie à radiomarquer a été introduite sur le benzimidazole sur la partie « Est » de la molécule. Deux espaceurs ont également été envisagés, afin d'évaluer leur influence sur les interactions avec la protéine. Différentes chaînes à radiomarquer pour les précurseurs et chaînes fluorés froide ont été synthétisées puis coupler au squelette benzimidazoles.

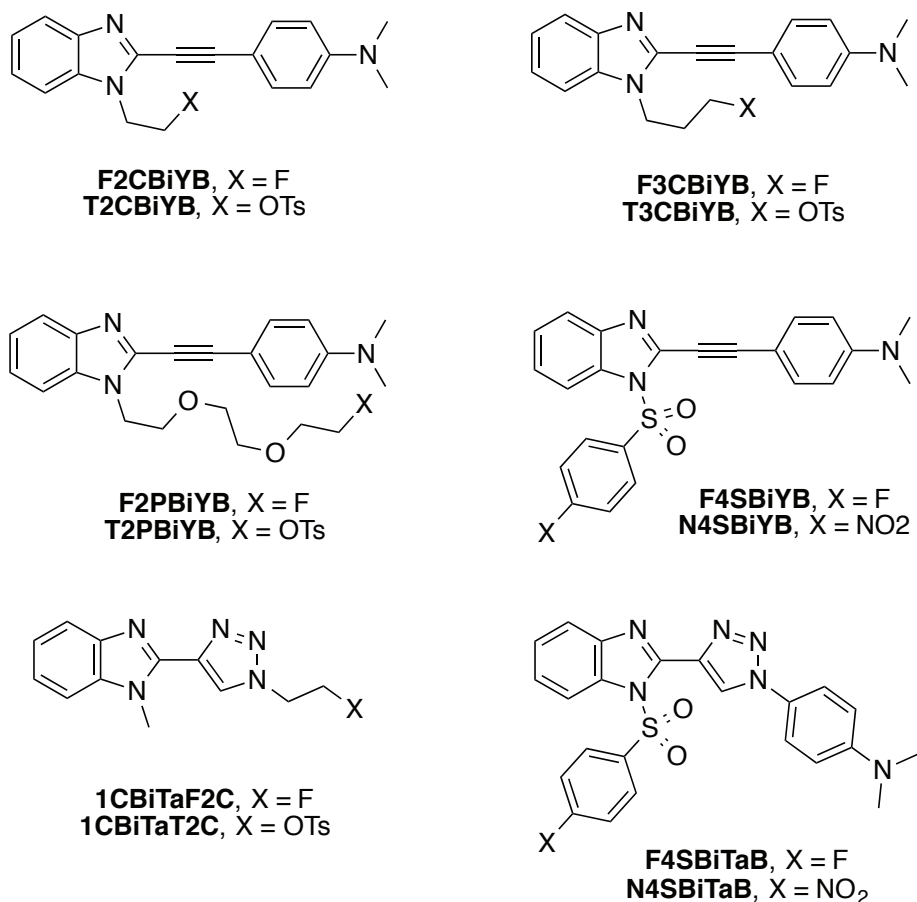


Figure 9

## 2.2 Radiomarquages et évaluations biologiques

Les tests biologiques, ainsi que les radiomarquages ont été réalisés sur le site du CERMEP à Lyon, en collaboration avec l'équipe BioRan du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (thèse d'Elise Levigoureux). Le [ $^{18}\text{F}$ ]BF227 est utilisé comme référence lors des tests d'affinité, car son affinité pour l' $\alpha$ -synucléine agrégée est décrit dans la littérature.<sup>[8]</sup> De plus, son radiomarquage a été précédemment mise au point au laboratoire (site CERMEP).

### 2.2.1 Autoradiographie *in vitro*

#### 2.2.1.1 Principe

L'autoradiographie est une technique qui permet de localiser et de quantifier la fixation d'une molécule radioactive sur des coupes fines d'organes. Dans notre cas, le rat a été utilisé comme modèle. Les rats vivants ont subi une injection stéréotaxique de fibrilles d' $\alpha$ -synucléine agrégées dans le striatum (partie du cerveau du rat). Après plusieurs jours, les rats sont euthanasiés et des coupes de cerveaux de 20  $\mu\text{M}$  sont effectuées et déposées sur des lames. Ces coupes de cerveaux contiennent donc des agrégats de la protéine  $\alpha$ -synucléine. Ces coupes de cerveaux sont placées dans différents bains contenant une concentration connue de [ $^{18}\text{F}$ ]BF227 et différentes concentrations du ligand étudié. Après séchage, ces lames sont déposés sur un film radiosensible qui sera ensuite révélé via un phospho-imageur. Les images ainsi obtenues permettront de déterminer le déplacement du [ $^{18}\text{F}$ ]BF227 par les ligands testés.

#### 2.2.1.2 Résultats

Cinq de nos ligands fluorés ont été testés. La molécule **F2CBIYB** n'a pas été testée, car elle a montré une instabilité dans le temps, même lorsque l'échantillon est conservé à 4°C à l'abri de la lumière. La thioflavine T, le BF227 froid et le PiB ont également été engagés dans ces études autoradiographiques.

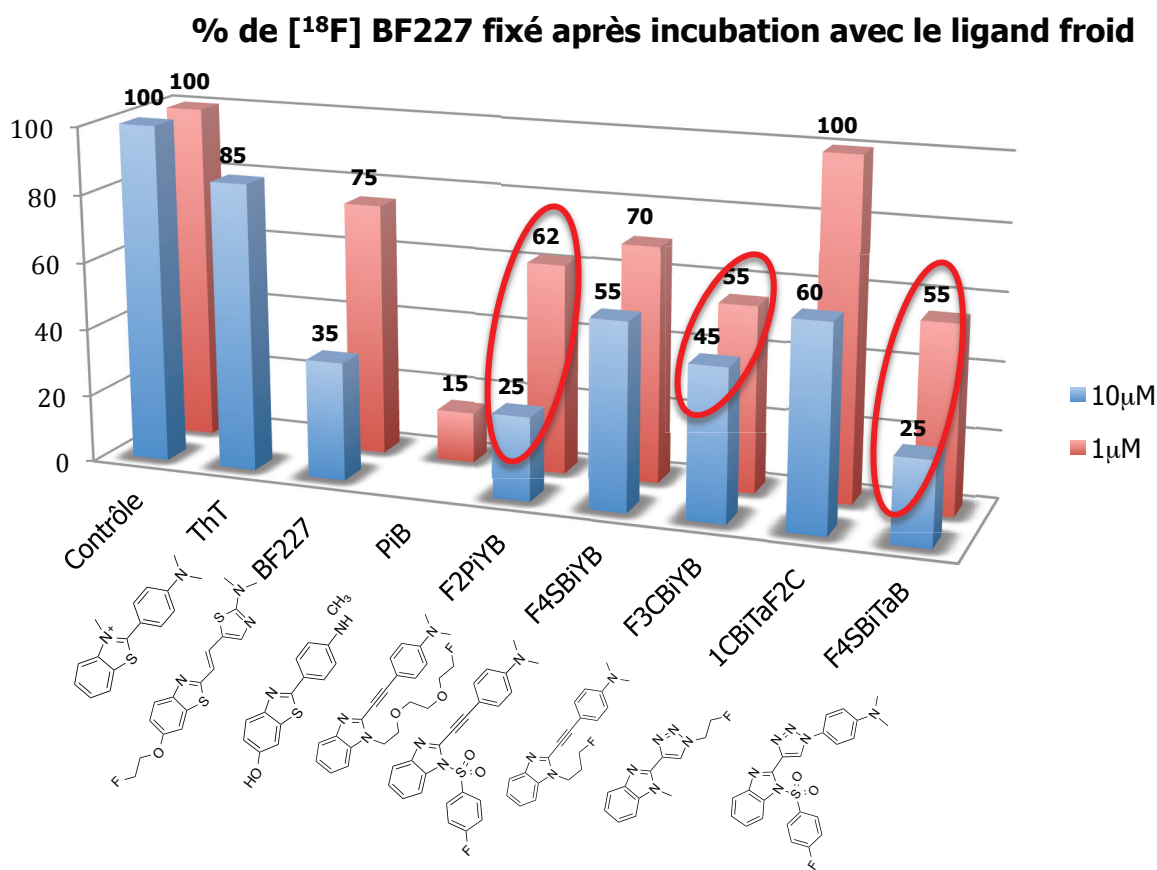


Figure 10

Comme attendu la ThT ne déplace pas le [ $^{18}$ F]BF227, car elle possède une mauvaise affinité pour les agrégats d' $\alpha$ -synucléine. Logiquement, quand du BF227 froid est introduit, il y a une compétition entre le BF227F froid et chaud et plus la concentration en BF227 froid est grande et plus le pourcentage en [ $^{18}$ F]BF227 fixé est faible. Comme décrit dans la littérature, le PiB possède une bonne affinité pour l' $\alpha$ -synucléine, mais n'est pas sélectif entre l' $\alpha$ -synucléine et la  $\beta$ -amyloïde. Sur les cinq ligands froids testés, trois ont montré un déplacement significatif du [ $^{18}$ F]BF227. Le **F2PiYB** et le **F4SBiTaB** semblent montrer un meilleur déplacement que le **F3CBiYB** que ce soit à 1  $\mu$ M ou à 10  $\mu$ M. Le déplacement induit par **F2PiYB** et **F4SBiTaB**, à 10  $\mu$ M, apparaît être relativement proche de celui du PiB. A la vue de ces premiers résultats, il est difficile de rationaliser les différences observées en fonction des structures des molécules testées.

## 2.2.1 Tests de Binding

### 2.2.1.1 Principe

Afin de poursuivre l'étude sur ces 3 composés, des tests de *Binding* ont été effectués. La comparaison de différentes molécules se fait par détermination de leur affinité pour la cible. La constante  $K_i$  permet de mesurer l'affinité du ligand testé pour la cible, par déplacement d'un ligand de référence. Ici, le ligand de référence est le [ $^{18}$ F]BF227 et les ligands testés sont nos molécules fluorées froides. Ces

molécules sont comparées entre elles, par des expériences de compétition réalisées en présence d'une concentration fixe de [ $^{18}\text{F}$ ]BF227 et de concentrations croissantes en ligand froid. D'un point de vue expérimentale, des agrégats d' $\alpha$ -synucléine sont déposés dans des plaques 96 puits. Du [ $^{18}\text{F}$ ]BF227 à concentration connue (30nM, 1mCi) est ajouté, puis le ligand froid est ajouté dans ces puits à concentrations croissantes. Pour une molécule testée, douze puits ont été utilisés. Après une incubation d'une heure, les puits sont filtrés, rincés avec un tampon, ce qui permet d'éliminer toutes molécules qui ne s'est pas fixée aux agrégats de d' $\alpha$ -synucléine. Puis, la radioactivité de chaque échantillon est mesurée à l'aide d'un compteur gamma, ce qui permet de déterminer la quantité de [ $^{18}\text{F}$ ]BF227 restante (corrigée de la décroissance radioactive) sur les agrégats d' $\alpha$ -synucléine. Le traitement statistique de ces données, permet de déterminer le  $K_i$  de chaque ligand (équation de Cheng-Prusoff).

### 2.2.1.2 Résultats

Afin de comparer nos ligands froids, la ThT et le PiB ont également été testés. Les figures ci-dessous regroupent les  $K_i$  obtenus. Le CPM est le taux de comptage, c'est à dire le nombre de désintégration détectée par minute.

Ligand	Graphique CPM / Log C	$K_i$ (nM)	Variation $K_i$ (nM)	$R^2$
<b>ThT</b> 		1341	54,95 à 32709	0,223
<b>PiB</b> 		1,807	0,5193 à 6,288	0,6451

<p><b>F2PBiYB</b></p>		4,169	0,8840 à 19,66	0,5004
<p><b>F3CBiYB</b></p>		633,6	329,2 à 1220	0,8453
<p><b>F4SBiTAB</b></p>		94,77	33,36 à 269,2	0,94

Tableau 2

Le  $K_i$  donné est une moyenne des  $K_i$  obtenus dans plusieurs expériences et les variations de  $K_i$  écrites sont les écarts obtenus expérimentalement. La donnée  $R^2$  est le coefficient de corrélation de la régression. Les résultats sont en accord avec les résultats de l'autoradiographie. En effet, la ThT possède un  $K_i$  élevé pour les agrégats d' $\alpha$ -synucléine. De plus, les variations de  $K_i$  sont très larges et le coefficient de détermination  $R^2$  est très faible. Tandis que le PiB a une très bonne affinité, car son  $K_i$  est très bas (1,807 nM) avec de bonnes données graphiques. En ce qui concerne nos trois ligands froids, le  $K_i$  de **F3CBiYB** est plus élevé que celui de **F2PBiYB** et **F4SBiTaB**. Ces deux ligands, **F2PBiYB** et **F4SBiTaB** possèdent une bonne affinité pour les agrégats d' $\alpha$ -synucléine. Pour

**F2PBiYB**, son  $K_i$  semble meilleur, mais les données graphiques sont moins bonnes que pour **F4SBiTaB**. Néanmoins, ces premiers tests d'affinités sont encourageants pour la suite du projet.

### 2.2.2 Radiomarquage

Parallèlement à ces études pharmacologiques, des essais préliminaires de radiomarquage ont été réalisés.

Le composé **T2CbiYB** a été radiomarké dans des conditions classiques : DMSO à 150°C. Un mauvais rendement radiochimique a alors été obtenu et une forte dégradation a été observée en HPLC. Ceci peut s'expliquer par une  $\beta$ -élimination sur la chaîne alkyle. Des conditions plus douces ont été testées. La réaction de radiomarquage a ainsi été effectuée dans l'ACN à 85°C, mais un mauvais rendement a également été observé avec une pureté chimique toujours très moyenne. Les AS obtenues lors de ces deux réactions sont également très faibles.

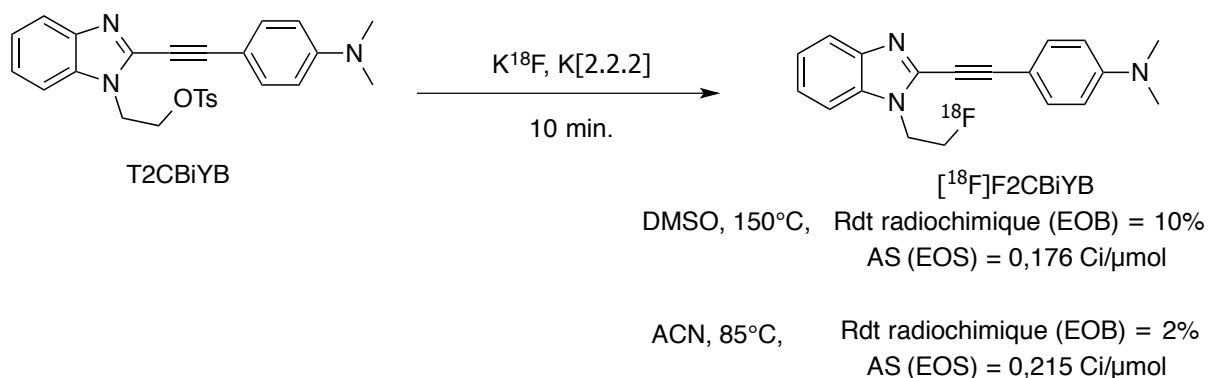


Schéma 26

Afin de valider l'hypothèse de la  $\beta$ -élimination de la chaîne alkyle, le composé **T3CbiYB** a également radiomarké dans le DMSO à 150°C.

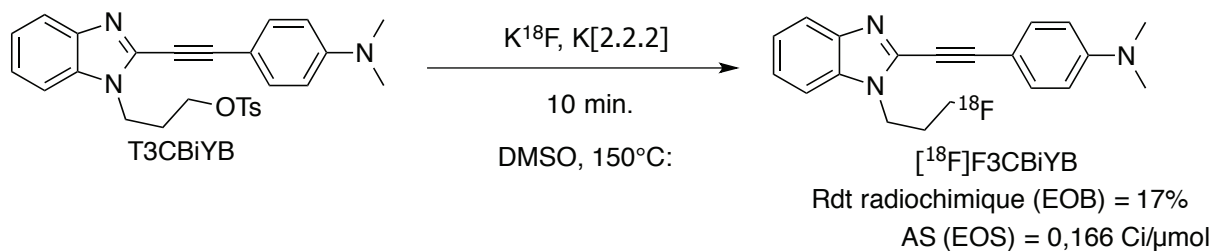


Schéma 27

Un rendement radiochimique de 17% a alors été obtenu et une très mauvaise activité spécifique (AS) a été observée. Cette réaction confirme que la  $\beta$ -élimination n'est pas la seule responsable des mauvais résultats. Un phénomène de radiolyse pourrait également être à l'origine de la dégradation de nos produits radiomarkés. La radiolyse est un phénomène de décomposition des molécules par absorption de l'énergie radioactive émise. Cette décomposition a été étudiée sur des radioligands

utilisés en clinique, comme le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG et est bien connue en radiochimie.<sup>[22]</sup> Si elle se confirme, cette sensibilité rendrait délicate l'utilisation de tels composés avec une triple liaison comme potentiels radioligands TEP.

Le composé **1CBIaT2C** a été également radiomarké dans les mêmes conditions que précédemment.

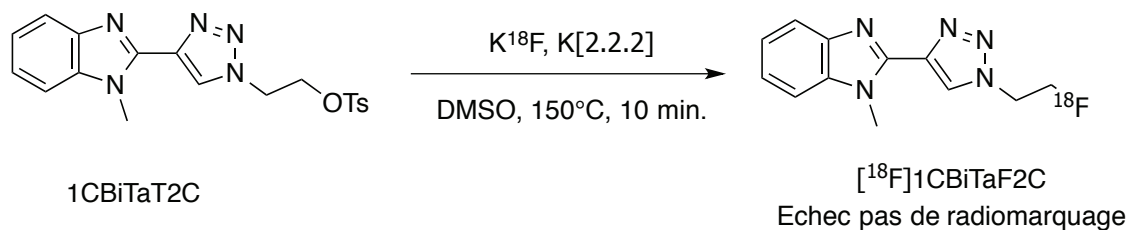


Schéma 28

Avec surprise, aucun produit radioactif n'a été identifié et seulement de la dégradation a été observée en HPLC. Cette réaction démontre la très forte sensibilité de ce genre de produit aux conditions de radiomarquage et potentiellement à la radiolyse.

A l'heure actuelle, les résultats observés lors des radiomarquages restent préliminaires mais donnent des informations importantes sur la stabilité de nos radioligands.

### 3 Conclusion

Une série de six ligands de l' $\alpha$ -synucléine a été synthétisée via une voie de synthèse convergente. Le 2-bromobenzimidazole a été utilisé comme produit de départ et le couplage de Sonogashira a permis de créer des intermédiaires clés, pouvant être fonctionnalisés par des cyclisations de Huisgen. Deux espaceurs, triple liaison et triazole ont été introduits avec succès. Les premières évaluations biologiques *in vitro* ont pu être mises aux points et ces tests préliminaires ont montré que trois de nos ligands possédaient une bonne affinité pour les agrégats de l' $\alpha$ -synucléine.

Les premiers radiomarquages ont montré que les molécules avec une triple liaison comme espaceur, seraient sensibles à la radiolyse. L'introduction du groupement triazole comme espaceur permettrait éventuellement de s'affranchir de cette instabilité, tout en conservant un système de radiotraceur plan. En perspective, l'exploitation de cette nouvelle famille de radiotraceur va être poursuivie. Une autre famille de radiotraceur pourra également être étudiée. Après une triple liaison et un triazole, il est possible d'introduire un groupement phényle comme espaceur. Augmentant ainsi la taille de l'espaceur, mais récupérant un système linéaire.



## 4 Partie expérimentale

### 4.1 Généralités

#### Nomenclature et attribution

Le nom des molécules est donnée en anglais suivant la nomenclature *IUPAC*. Seules l'attribution des produits inconnus dans la littérature a été réalisée, suivant une numérotation arbitraire qui peut différer de la nomenclature *IUPAC*. L'attribution des produits déjà décrits dans la littérature ne sera pas donnée.

#### Solvants

Toutes les expériences sensibles à l'air et/ou à l'humidité ont été réalisées dans une verrerie séchée et inertée sous azote à l'aide d'une rampe à vide, et avec des solvants anhydres. Les solvants anhydres ont été achetés directement chez le fournisseur Sigma-Aldrich, inertés et sous septum. Les autres solvants ont également été achetés chez sigma-Aldrich et utilisés tels quels.

#### Chromatographie sur couche mince

Les plaques CCM qui ont été utilisées pour la suivie de réaction sont de marque Macherey -Nagel, modèle ALUGRAM SIL G/UV254, 0.20 mm sur support en aluminium. Les produits ont été observés à l'aide de d'un rayonnement UV à 254 nm et au permanganate de potassium.

#### Chromatographie sur gel de silice

Les purifications par flash chromatographie sur gel de silice ont été réalisées sous pression d'air comprimé avec une silice Macherey-Nagel Kieselgel, Silica 60M, 0.04-0.063 mm.

#### Analyse RMN

Les spectres RMN du proton ( $^1\text{H}$ ), carbone ( $^{13}\text{C}$ ) et fluor ( $^{19}\text{F}$ ) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AVL300 et AV400 au sein du Centre Commun de RMN de l'Université Lyon1. Le solvant de référence utilisé est le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au TMS pour  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et par rapport au  $\text{CFCl}_3$  pour  $^{19}\text{F}$ . Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour les multiplicités sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Pour le suivi des réactions par RMN  $^{19}\text{F}$ , l'étalon interne permettant le dosage est le (trifluorométhoxy)benzène ( $\text{PhOCF}_3$ ,  $\delta = -58.30$  ppm, s).

#### Analyse élémentaire

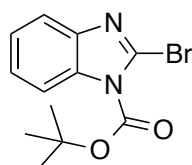
Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de biologie et pharmacologie analytique de l'hôpital universitaire La Sapienza de Rome.

### Point de fusion

Les points de fusion ont été réalisés sur un banc Kofler et étalonnés avec la substance indiquée avec le produit analysé.

## 4.2 Synthesis of 2-bromobenzimidazole derivatives **31** and **50**

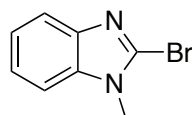
### Synthesis of *tert*-butyl 2-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-carboxylate (**31**)



To a solution of 2-bromobenzimidazole (**30**) (1.0 equiv.) in DCM (1M) was added Et<sub>3</sub>N (2.0 equiv.) and DMAP (0,1 equiv.), and the mixture was stirred for 5 min. (BOC)<sub>2</sub>O (2.0 equiv.) was added via syringe to the reaction mixture, and the reaction was stirred at 25°C for 6 h. After total completion, DCM was added and the organic phase was washed twice with NH<sub>4</sub>Cl saturated solution, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution and brine. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) to afford the desired product (**31**) (95% yield).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7,90 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,27-7,37 (m, 2H), 1.72 (s, 9H). (in accordance with literature <sup>[23]</sup>)

### Synthesis of 2-ethynyl-1-methyl-1*H*-benzimidazole (**50**)



Under nitrogen, to a solution of 2-bromobenzimidazole (**30**) (690.0 mg, 3.5 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.5 M) was added NaH (60% in oil, 365 mg, 9.1 mmol, 2.6 equiv.) at 0°C for 20 min. MeI (280  $\mu$ L, 4,5 mmol, 1.3 equiv.) was added drowise to the reaction mixture, and the reaction was stirred at 25°C for 2.5 h. After total completion, EtOAc was added and the organic phase was washed twice with NH<sub>4</sub>Cl saturated solution, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution and twice with LiCl solution. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) to afford the desired product (**50**) (99% yield).

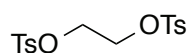
<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$  = 7.70 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). (in accordance with literature <sup>[16]</sup>)

## 4.3 Synthesis of fluoronated chains and tosylated chains

### Genral procedure for synthesis of **41** and **42**

A solution of TsCl (1.0 equiv.), diol (0.55 equiv.) and Et<sub>3</sub>N (1.1 equiv.) in dry THF (1 M) was stirred at r.t. for 18 h. After completion, solvent was evaporated, and EtOAc was added. The organic phase was washed with water. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc. Organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography to afford the pure desired product.

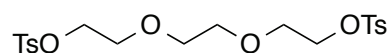
### Synthesis of ethane-1,2-diyl bis(4-methylbenzenesulfonate) (**41**)



(Chromatographic solvent = cyclohexane/EtOAc : 7/3)

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.72 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 4.17 (s, 4H), 2.44 (s, 6H). (in accordance with literature <sup>[24]</sup>)

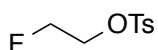
### Synthesis of 3-(2-(2-(tosyloxy)ethoxy)ethoxy)propyl 4-methylbenzenesulfonate (**42**)



(Chromatographic solvent = DCM/MeOH : 98/2)

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.73 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 7.29 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 4.08 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 4H), 3.58 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 4H), 3.45 (s, 4H), 2.38 (s, 6H). (in accordance with literature <sup>[25]</sup>)

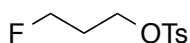
### Synthesis of 2-fluoroethyl 4-methylbenzenesulfonate (**44**)



To a solution of 2-fluoroethanol **43** (0.54 mL, 9.36 mmol, 1.0 equiv.), Et<sub>3</sub>N (2.0 mL, 14.0 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (114 mg, 0.93 mmol, 0.1 equiv.) in dry DCM (20 mL) was added TsCl (2.68 g, 14.0 mmol, 1.5 equiv.) in one portion. The solution was stirred at 25°C for 18 h. After total completion, NH<sub>4</sub>Cl saturated solution was added, and organic product was extracted twice for DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 5/5) to afford the desired product (**44**) (yield 79%).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.84 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 4.66 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.53 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.32 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.25 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H). (in accordance with literature <sup>[26]</sup>)

### Synthesis of 3-fluoropropyl 4-methylbenzenesulfonate (**46**)

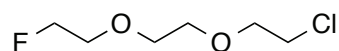


A solution of propane-1,2-diyl bis(4-methylbenzenesulfonate (**45**) (1.0 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (15 mL) was added a solution of TBAF (1 M, 3.9 mL, 3.9 mmol, 1.5 equiv.) and the reaction mixture was stirred at 80°C for 2 h. The solvent was removed under vacuum and Et<sub>2</sub>O (40 mL) was added. The organic phase was washed with water, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution, brine. The organic

phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, concentrated and purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 100% to 80/20) to afford the desired product **46** (25% yield).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.66 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.43 (td,  $J$  = 47.0, 5.7 Hz, 2H), 4.11 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.99 (m, 2H). (in accordance with literature<sup>[27]</sup>)

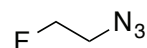
### Synthesis of 1-chloro-2(2-(2-fluoroethoxy)ethoxy)ethane (**49**)



Under nitrogen, to a solution of alcohol **48** (0.40 mL, 3.00 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (2 mL) was added dropwise at 0°C the DAST (1.60 mL, 12.00 mmol, 4.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25°C for 24h. Excess of DAST was quenched with MeOH and water. The organic phase was extracted twice with DCM. The combined organic layer was washed twice with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was used without other purification (70% crude yield)

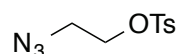
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 4.44 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.62 – 3.45 (m, 10H). (in accordance with literature<sup>[28]</sup>)

### Synthesis of 1-azido-2-fluoroethane (**59**)



To a solution of **44** (110 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF (5 mL) was added  $\text{NaN}_3$  (75 mg, 1.15 mmol, 2.3 equiv.) in one portion. The mixture was stirred 40 h at 25°C. The solution was filtered and washed with DMF (5 mL). This solution (10 mL) was used in the next step without purification (concentration 0.05M).<sup>[29]</sup>

### Synthesis of 2-azidoethyl 4-methylbenzenesulfonate (**62**)



Bromoethanol **60** (1.2 g, 10. mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in water (5 mL) and sodium azide (780 mg, 12.0 mmol, 1.2 equiv.) was added in one portion. The mixture was refluxed 1 h. the solution was cooled, saturated with  $\text{MgSO}_4$ , extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. To the organic solution was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,0 mL, 14 mmol, 1.4 equiv.) and  $\text{TsCl}$  (2.0 g, 10 mmol, 1.0 equiv.). After the mixture was stirred for 4 hours. The organic layer was washed with 1N NaOH, dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was evaporated to give the afford product **62** (62% overall yield).

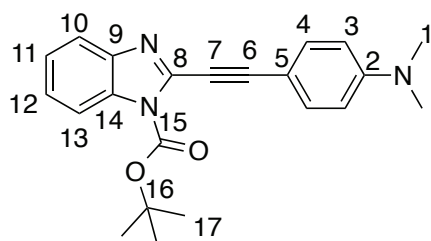
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.75 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.15 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.48 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).<sup>[30]</sup>

## 4.4 Sonogashira coupling

### General procedure

In Schlenk tube, 2-bromobenzimidazol derivative (31 or 50) (1.0 equiv.) was charged with CuI (0.15 equiv.), PPh<sub>3</sub> or XPhos (0.2 equiv.), PdCl<sub>2</sub> (0.1 equiv.). Distilled and degassed Et<sub>3</sub>N (1M) was added in the mixture, followed by the alkyne (32a-d, 51) (1.2 or 2.0 equiv.). the flask was evacuated and purged with nitrogen three times. The reaction was stirred 18 h at indicated temperature. After total conversion of 2-bromobenzimidazole derivative, the solution was diluted with MeOH, filtered through a plug of Celite, washed again with MeOH and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc, washed with 0.5 M HCl solution, water and brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2 to 7/3) to afford the desired product.

### Synthesis of *tert*-butyl 2-((4-(dimethylamino)phenyl)ethynyl)-1H-benzimidazole-1-carboxylate (33a)

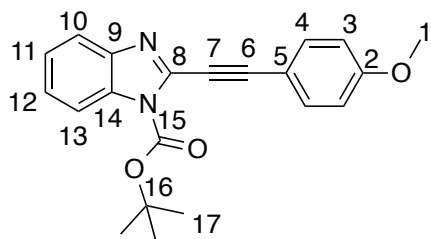


Brown solid. (m.p: 202 °C).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.99 (m, 1H<sub>10</sub>), 7.72 (m, 1H<sub>13</sub>), 7.53 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.40-7.32 (m, 2H<sub>11, 12</sub>), 6.67 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.02 (s, 6H<sub>1</sub>), 1.73 (s, 9H<sub>17</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 151.3 (C<sub>8</sub>), 148.2 (C<sub>2</sub>), 143.2 (C<sub>15</sub>), 137.1 (C<sub>9</sub>), 133.7 (C<sub>4</sub>), 132.3 (C<sub>14</sub>), 125.4 (C<sub>12</sub>), 124.7 (C<sub>11</sub>), 120.0 (C<sub>10</sub>), 114.9 (C<sub>13</sub>), 111.7 (C<sub>3</sub>), 107.8 (C<sub>5</sub>), 97.6 (C<sub>6</sub>), 85.7 (C<sub>16</sub>), 79.9 (C<sub>7</sub>), 40.2 (C<sub>1</sub>), 28.3 (C<sub>17</sub>).

### Synthesis of *tert*-butyl 2-((4-(dimethylamino)phenyl)ethynyl)-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate (33b)

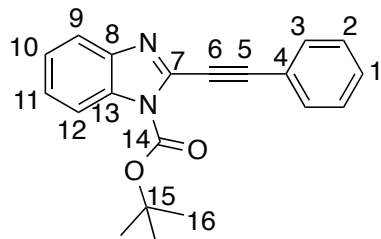


Brown solid. (m.p: 118 °C).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 8.0 (m, 1H<sub>13</sub>), 7.74 (m, 1H<sub>10</sub>), 7.59 (d,  $J$  = 9.0 Hz, H<sub>3</sub>), 7.41 – 7.33 (m, H<sub>11, 12</sub>), 6.90 (d,  $J$  = 9.0, 2H<sub>4</sub>), 3.83 (s, 3H<sub>1</sub>) 1.72 (s, 9H<sub>17</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 160.8 ( $\text{C}_2$ ), 148.0 ( $\text{C}_8$ ), 143.0 ( $\text{C}_{15}$ ), 136.5 ( $\text{C}_9$ ), 134.0 ( $\text{C}_3$ ), 132.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 25.8 ( $\text{C}_{12}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{11}$ ), 120.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 115.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 114.3 ( $\text{C}_4$ ), 113.6 ( $\text{C}_5$ ), 95.6 ( $\text{C}_6$ ), 85.9 ( $\text{C}_{16}$ ), 79.9 ( $\text{C}_7$ ), 55.5 ( $\text{C}_1$ ), 28.3 ( $\text{C}_{17}$ ).

### Synthesis of *tert*-butyl 2-(phenylethynyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-carboxylate (33c)

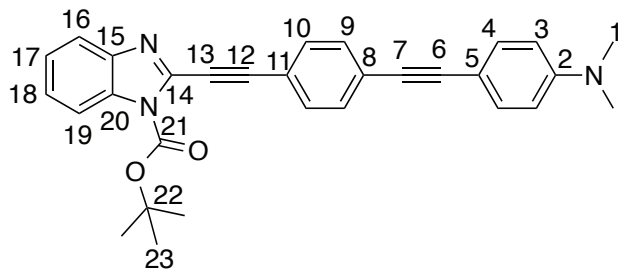


Brown oil

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 9.97 (m, 1 $\text{H}_{12}$ ), 7.73 (m, 1 $\text{H}_9$ ), 7.69 – 7.63 (m, 2 $\text{H}_{10,11}$ ), 7.4 – 7.34 (m, 5 $\text{H}_{1,2,3}$ ), 1.70 (s, 9 $\text{H}_{16}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 147.8 ( $\text{C}_7$ ), 142.8 ( $\text{C}_{14}$ ), 136.0 ( $\text{C}_8$ ), 132.2 ( $\text{C}_{13}$ ), 132.2 ( $\text{C}_3$ ), 129.7 ( $\text{C}_1$ ), 128.5 ( $\text{C}_2$ ), 125.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{11}$ ), 121.5 ( $\text{C}_4$ ), 120.2 ( $\text{C}_9$ ), 114.9 ( $\text{C}_{12}$ ), 94.9 ( $\text{C}_5$ ), 85.9 ( $\text{C}_{15}$ ), 80.7 ( $\text{C}_6$ ), 28.1 ( $\text{C}_{16}$ ).

### Synthesis of *tert*-butyl 2-((4-((4-(dimethylamino)phenyl)ethynyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-carboxylate (34a)

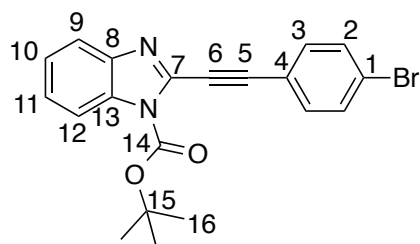


Brown solid. (m.p: 182 °C).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = ( two rotamers) 8.0 (m, 1 $\text{H}_{19}$ ), 7.75 (m, 1 $\text{H}_{16}$ ), 7.60 (d,  $J$  = 8.4 Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 7.5 (d,  $J$  = 8.4 Hz,  $\text{H}_9$ ), 7.44 – 7.36 (m, 4 $\text{H}_{4,17,18}$ ), 6.70 and 6.65 (2d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H and 0.5H ( $\text{H}_3$ )), 3.0 and 2.98 (2s, 6H, 1.5H ( $\text{H}_1$ )), 1.7 (s, 9 $\text{H}_{23}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 150.4 ( $\text{C}_{14}$ ), 147.9 ( $\text{C}_2$ ), 143.0 ( $\text{C}_{21}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{15}$ ), 133.0 ( $\text{C}_3$ ), 132.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 131.4 ( $\text{C}_9$ ), 126.0 ( $\text{C}_{18}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{20}$ ), 125.0 ( $\text{C}_{17}$ ), 120.4 ( $\text{C}_{16}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 115.0 ( $\text{C}_{19}$ ), 111.9 ( $\text{C}_4$ ), 111.8 ( $\text{C}_8$ ), 109.5 ( $\text{C}_5$ ), 95.0 ( $\text{C}_7$ ), 94.0 ( $\text{C}_6$ ), 87.3 ( $\text{C}_{12}$ ), 86.1 ( $\text{C}_{22}$ ), 82.1 ( $\text{C}_{13}$ ), 40.3 ( $\text{C}_1$ ), 28.3 ( $\text{C}_{23}$ ).

### Synthesis of *tert*-butyl 2-((4-bromophenyl)ethynyl)-1*H*-bnzo[*d*]imidazole-1-carboxylate (33d)

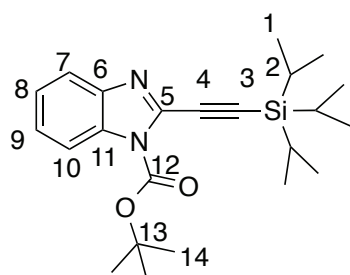


Brown solid. (m.p: 126 °C).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.96 (m, 1H<sub>12</sub>), 7.7 (m, 1H<sub>9</sub>), 7.49 (m, 4H<sub>2,3</sub>), 7.45 – 7.35 (m, 2H<sub>10,11</sub>), 1.69 (s, 9H<sub>16</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 147.7 (C<sub>7</sub>), 142.8 (C<sub>14</sub>), 135.7 (C<sub>8</sub>), 133.5 (C<sub>2</sub>), 132.1 (C<sub>13</sub>), 131.9 (C<sub>3</sub>), 126.1 (C<sub>10</sub>), 124.9 (C<sub>11</sub>), 124.3 (C<sub>1</sub>), 120.5 (C<sub>4</sub>), 120.3 (C<sub>9</sub>), 114.9 (C<sub>12</sub>), 93.8 (C<sub>5</sub>), 86.0 (C<sub>15</sub>), 81.7 (C<sub>6</sub>), 28.2 (C<sub>16</sub>).

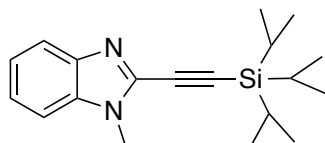
#### Synthesis of tert-butyl 2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1H-benzimidazole-1-carboxylate (52)



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.82 (m, 1H<sub>10</sub>), 7.75 (m, 1H<sub>7</sub>), 7.45 – 7.35 (m, 2H<sub>8,9</sub>), 1.75 (s, 9H<sub>14</sub>), 1.11 – 1.05 (m, 21H<sub>1,2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 147.8 (C<sub>5</sub>), 142.7 (C<sub>12</sub>), 136.1 (C<sub>6</sub>), 131.9 (C<sub>11</sub>), 125.9 (C<sub>9</sub>), 124.8 (C<sub>8</sub>), 120.5 (C<sub>7</sub>), 114.8 (C<sub>10</sub>), 100.7 (C<sub>4</sub>), 96.4 (C<sub>3</sub>), 85.9 (C<sub>13</sub>), 28.1 (C<sub>14</sub>), 18.7 (C<sub>1</sub>), 11.4 (C<sub>2</sub>).

#### Synthesis of 1-methyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1H-benzimidazole (53)

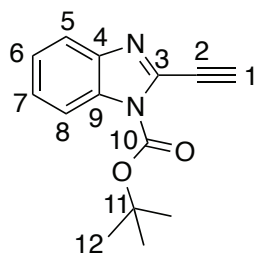


Not purified and used with the crude product.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.25 – 1.16 (m, 21H). (in accordance with literature<sup>[16]</sup>)

## 4.5 Deprotection of TIPS group

#### Synthesis of tert-butyl 2-ethynyl-1H-benzimidazole-1-carboxylate (54)

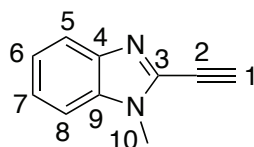


Black solid (m.p. = 111 °C)

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.00 (m, 1H<sub>8</sub>), 7.75 (m, 1H<sub>5</sub>), 7.39 – 7.39 (m, 2H<sub>6,7</sub>), 3.50 (s, 1H<sub>1</sub>), 1.75 (s, 9H<sub>12</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 147.6 (C<sub>3</sub>), 142.5 (C<sub>10</sub>), 134.8 (C<sub>4</sub>), 132.0 (C<sub>9</sub>), 126.3 (C<sub>7</sub>), 124.9 (C<sub>5</sub>), 120.5 (C<sub>6</sub>), 114.9 (C<sub>8</sub>), 86.6 (C<sub>11</sub>), 83.6 (C<sub>1</sub>), 74.6 (C<sub>2</sub>), 28.0 (C<sub>12</sub>).

### Synthesis of 2-ethynyl-1-methyl-1H-benzimidazole (55)



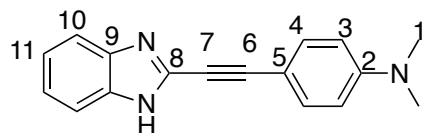
$^1\text{H}$  NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 300 MHz):  $\delta$  = 7.66 – 7.58 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.37 – 7.24 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 4.93 (s, 1H<sub>1</sub>), 3.87 (s, 3H<sub>10</sub>). (in accordance with literature<sup>[16]</sup>)

## 4.6 Deprotection of Boc group of 33a, 33b and 33c

### General procedure

A solution of Boc-protected benzimidazole (1.0 equiv.) in dry DCM (1 M) was cooled at 0°C and TfOH (10.0 equiv.) was added dropwise for 5 min. After total completion of strating material, DCM was added and TfOH was neutralized with NaHCO<sub>3</sub> saturated solution and the organic layer was washed with water and brine. The residue upon drying abd evaporation of solvent was purified by flash chromatography (DCM/meOH : 98/2 to 80/20) to afford the desired product.

### Synthesis of 4-((1*H*- benzo[*d*]imidazol-2-yl)ethynyl)-*N,N*-dimethylaniline (35a)



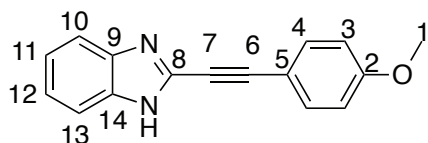
Orange solid. (m.p: 244 °C).

$^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.53 (m, 2H<sub>10</sub>), 7.46 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.27 (m, 2H<sub>11</sub>), 6.74 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.01 (s, 6H<sub>1</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 152.6 (C<sub>2</sub>), 137.8 (C<sub>8</sub>), 134.3 (C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>), 124.4(C<sub>11</sub>), 112.9 (C<sub>3</sub>), 108.4 (C<sub>9</sub>), 95.3 (C<sub>7</sub>), 95.2 (C<sub>5</sub>), 78.7 (C<sub>6</sub>), 40.0 (C<sub>1</sub>).

### Synthesis of 2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (35b)



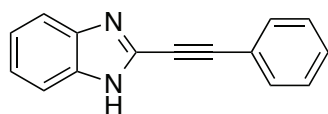


Brown solid. (m.p: 255 °C).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.12 (m, 1H<sub>10</sub>), 8.0 (d,  $J$  = 8.5 Hz, H<sub>4</sub>), 7.77 (m, 1H<sub>13</sub>), 7.60 (br, 1H, NH), 7.53 – 7.42 (m, 2H<sub>11, 12</sub>), 7.12 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H<sub>1</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 161.7 (C<sub>8</sub>), 156.5 (C<sub>2</sub>), 148.7 (C<sub>9</sub>), 129.3 (C<sub>14</sub>), 127.5 (C<sub>4</sub>), 125.9 (C<sub>11</sub>), 124.4 (C<sub>12</sub>), 122.2 (C<sub>5</sub>), 19.3 (C<sub>10</sub>), 114.7 (C<sub>3</sub>), 114.0 (C<sub>13</sub>), 93.0 (C<sub>6</sub>), 81.3 (C<sub>7</sub>), 55.6 (C<sub>1</sub>).

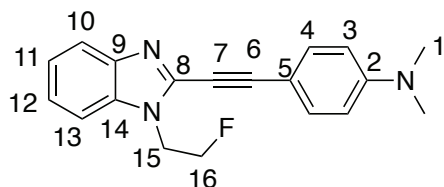
### Synthesis of *tert*-butyl 2-(phenylethynyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-carboxylate (**35c**)



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H). (in accordance with literature<sup>[23]</sup>)

## 4.7 Alkylation and sulfonylation of **35a**

### Synthesis of F2C*Bi*YB



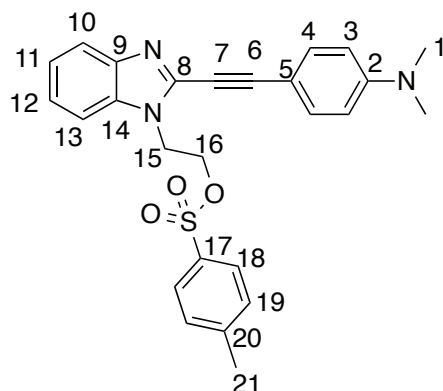
To a solution of **35a** (41 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF were dissolved K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43 mg, 0.30 mmol, 2.0 equiv.) and **44** (2.0 equiv.). The solution was stirred at 50°C for 6 h. After cooled at 25 °C, EtOAc was added and the organic layer was washed with HCl 1M solution. The aqueous layer was acidified to pH = 7, and extracted with EtOAc twice. Organic layers were combined and washed with LiCl solution three times, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH : 99/1 to 95/5) to afford the desired product (20 mg, 42% yield)

Brown oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.76 (m, 1H<sub>10</sub>), 7.47 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.37 (m, 1H<sub>13</sub>), 7.31 (m, 2H<sub>11, 12</sub>), 6.66 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 4.47 (dt,  $J$  = 47.0, 5.1 Hz, 2H<sub>16</sub>), 4.56 (dt,  $J$  = 24.1, 5.1 Hz, 2H<sub>15</sub>), 3.03 (s, 6H<sub>1</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 151.0 (C<sub>8</sub>), 143.2 (C<sub>2</sub>), 138.2 (C<sub>9</sub>), 133.6 (C<sub>14</sub>), 133.4 (C<sub>4</sub>), 123.7 (C<sub>11</sub>), 122.8 (C<sub>12</sub>), 120.0 (C<sub>10</sub>), 111.9 (C<sub>5</sub>), 111.7 (C<sub>3</sub>), 109.5 (C<sub>13</sub>), 106.8 (C<sub>5</sub>), 107.1 (C<sub>6</sub>), 97.5 (C<sub>7</sub>), 81.9 (d,  $J$  = 175.5 Hz, C<sub>16</sub>), 44.8 (d,  $J$  = 23.2 Hz, C<sub>15</sub>), 40.1 (C<sub>1</sub>).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -220.46 (tt,  $J$  = 47.0, 24.1 Hz).

**Synthesis of T2CBiYB**

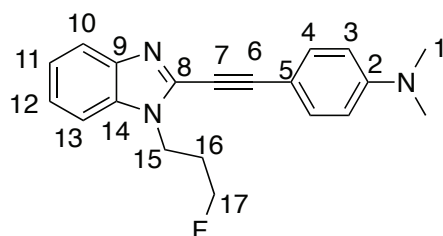
Yellow solid (m.p: 240 °C).

Under nitrogen, to a solution of **35a** (1.0 equiv.) in dry THF, cooled at 0°C, was added NaH (60% in oil, 2.0 equiv.) in one portion for 30 min. A solution of **41** (2.0 equiv.) in dry THF (1 M) was added to the mixture and the reaction was stirred at 50 °C for 6 h. Reaction mixture was cooled at 25°C and DCM was added and the organic layer was washed with water. The aqueous layer was acidified to pH = 7, and extracted with DCM twice. Organic layers were combined and washed with brine three times, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH : 99/1 to 95/5) to afford the desired product.

Yellow solid. (m.p: 240 °C).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.75 (m, 1H<sub>13</sub>), 7.49 – 7.42 (m, 4H<sub>4,18</sub>), 7.30 (m, 2H<sub>10</sub>), 7.29-7.22 (m, 2H<sub>11,12</sub>), 7.11 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H<sub>19</sub>), 6.73 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H<sub>3</sub>), 4.55 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H<sub>16</sub>), 4.45 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H<sub>15</sub>), 3.0 (s, 6H<sub>1</sub>), 2.32 (s, 3H<sub>21</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 151.1 (C<sub>8</sub>), 145.1 (C<sub>2</sub>), 143.0 (C<sub>20</sub>), 138.0 (C<sub>9</sub>), 133.9 (C<sub>14</sub>), 133.5 (C<sub>4</sub>), 131.6 (C<sub>17</sub>), 129.7 (C<sub>19</sub>), 127.5 (C<sub>18</sub>), 123.9 (C<sub>11</sub>), 123.0 (C<sub>12</sub>), 120.0 (C<sub>10</sub>), 111.8 (C<sub>3</sub>), 109.4 (C<sub>13</sub>), 106.8 (C<sub>5</sub>), 98.0 (C<sub>6</sub>), 77.2 (C<sub>7</sub>), 67.5 (C<sub>16</sub>), 43.5 (C<sub>15</sub>), 40.2 (C<sub>1</sub>), 21.8 (C<sub>21</sub>),

**Synthesis of F3CBiYB**

Under nitrogen, to a solution of **35a** (1.0 equiv.) in dry DMF, cooled at 0°C, was added NaH (60% in oil, 2.0 equiv.) in one portion for 30 min. A solution of **46** (2.0 equiv.) in dry DMF (1 M) was added to the mixture and the reaction was stirred at 50 °C for 15 h. Reaction mixture was cooled at 25°C and EtOAc was added and the organic layer was washed with water. The aqueous layer was acidified to pH = 7, and extracted with EtOAc twice. Organic layers were combined and washed with LiCl solution

three times, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH : 99/1 to 95/5) to afford the desired product.

Green oil.

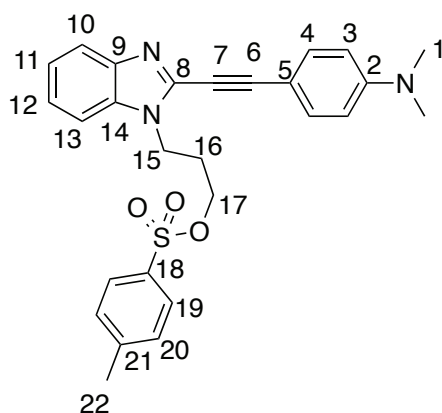
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 7.76 (m,  $1\text{H}_{13}$ ), 7.49 (d,  $J$  = 9.0 Hz,  $2\text{H}_4$ ), 7.36 (m,  $1\text{H}_{10}$ ), 7.33-7.26 (m,  $2\text{H}_{11, 12}$ ), 6.66 (d,  $J$  = 9.0 Hz,  $2\text{H}_3$ ), 4.49 (t,  $J$  = 6.7 Hz,  $2\text{H}_{15}$ ), 4.49 (td,  $J$  = 47.2, 5.5 Hz,  $2\text{H}_{17}$ ), 3.01 (s, 6H,  $\text{H}_1$ ), 2.28 (tt,  $J$  = 27.6, 6.7, 5.5 Hz,  $2\text{H}_{16}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 151.1 ( $\text{C}_2$ ), 143.2 ( $\text{C}_9$ ), 138.4 ( $\text{C}_8$ ), 134.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 133.5 ( $\text{C}_4$ ), 123.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 122.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{13}$ ), 111.8 ( $\text{C}_3$ ), 109.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 107.3 ( $\text{C}_5$ ), 97.7 ( $\text{C}_6$ ), 80.6 (d,  $J$  = 166.6 Hz,  $\text{C}_{17}$ ), 77.1 ( $\text{C}_7$ ), 40.5 (d,  $J$  = 4.2 Hz,  $\text{C}_{15}$ ), 40.2 ( $\text{C}_1$ ), 30.9 (d,  $J$  = 20.2 Hz,  $\text{C}_{16}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -221.36 (tt,  $J$  = 47.0, 27.6 Hz).

### Synthesis of T3CBiYB

Under nitrogen, to a solution of **35a** (1.0 equiv.) in dry DMF, cooled at  $0^\circ\text{C}$ , was added NaH (60% in oil, 2.0 equiv.) in one portion for 30 min. A solution of **45** (2.0 equiv.) in dry DMF (1 M) was added to the mixture and the reaction was stirred at  $50^\circ\text{C}$  for 15 h. Reaction mixture was cooled at  $25^\circ\text{C}$  and EtOAc was added and the organic layer was washed with water. The aqueous layer was acidified to pH = 7, and extracted with EtOAc twice. Organic layers were combined and washed with LiCl solution three times, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH : 99/1 to 95/5) to afford the desired product.

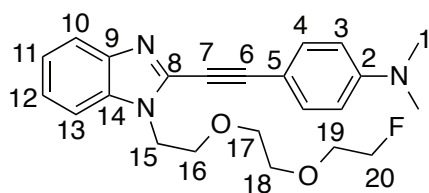


Red oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  = 7.72 – 7.67 (m,  $3\text{H}_{10, 13}$ ), 7.51 (d,  $J$  = 9.0 Hz,  $2\text{H}_4$ ), 7.31 – 7.27 (m,  $5\text{H}_{10, 11, 12, 13}$ ), 6.70 (d,  $J$  = 9.0 Hz,  $2\text{H}_3$ ), 4.40 (t,  $J$  = 7.1 Hz,  $2\text{H}_{15}$ ), 4.06 (t,  $J$  = 6.1 Hz,  $2\text{H}_{17}$ ), 3.03 (s, 6H<sub>1</sub>), 2.41 (s,  $3\text{H}_{22}$ ), 2.25 (tt,  $J$  = 7.0, 6.1 Hz,  $\text{H}_{16}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 151.6 ( $\text{C}_2$ ), 145.6 ( $\text{C}_{21}$ ), 138.1 ( $\text{C}_8$ ), 134.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 133.8 ( $\text{C}_4$ ), 132.9 ( $\text{C}_{18}$ ), 130.3 ( $\text{C}_{20}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{19}$ ), 123.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 123.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 123.1 ( $\text{C}_{12}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{13}$ ), 112.0 ( $\text{C}_3$ ), 109.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 106.9 ( $\text{C}_5$ ), 98.1 ( $\text{C}_6$ ), 77.2 ( $\text{C}_7$ ), 67.8 ( $\text{C}_{17}$ ), 41.2 ( $\text{C}_{15}$ ), 40.3 ( $\text{C}_1$ ), 29.6 ( $\text{C}_{16}$ ), 21.7 ( $\text{C}_{22}$ ).

### Synthesis of F2PBiYB



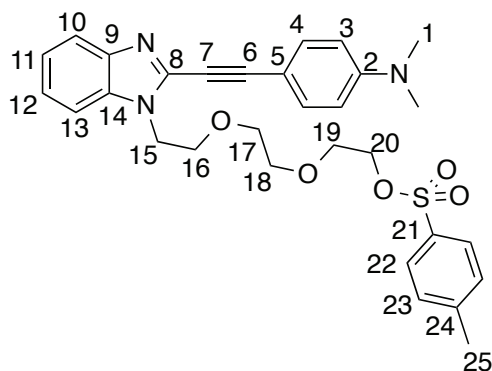
Under nitrogen, to a solution of **35a** (1.0 equiv.) in dry DMF, cooled at 0°C, was added NaH (60% in oil, 2.0 equiv.) in one portion for 30 min. A solution of **41** (2.0 equiv.) and nBu<sub>4</sub>NI (0.1 equiv.) in dry DMF (1 M) was added to the mixture and the reaction was stirred at 50 °C for 6 h. Reaction mixture was cooled at 25°C and DCM was added and the organic layer was washed with water. The aqueous layer was acidified to pH = 7, and extracted with DCM twice. Organic layers were combined and washed with brine three times, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH : 99/1 to 95/5) to afford the desired product.

Brown oil.

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.74 (m, 1H<sub>10</sub>), 7.50-7.39 (m, 3H<sub>13, 4</sub>), 7.30-7.23 (m, 2H<sub>11, 12</sub>), 6.64 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 4.55 - 4.47 (m, 2H<sub>15</sub>), 4.41 (m, 2H<sub>20</sub>), 3.90 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H<sub>16</sub>), 3.63-3.49 (m, 4H<sub>17, 18, 19</sub>), 3.00 (s, 6H<sub>1</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = -222.95 (tt,  $J$  = 47.7, 27.6 Hz).

### Synthesis of T2PBiYB



Under nitrogen, to a solution of **35a** (1.0 equiv.) in dry THF, cooled at 0°C, was added NaH (60% in oil, 2.0 equiv.) in one portion for 30 min. A solution of **42** (2.0 equiv.) in dry THF (1 M) was added to the mixture and the reaction was stirred at 50 °C for 6 h. Reaction mixture was cooled at 25°C and DCM was added and the organic layer was washed with water. The aqueous layer was acidified to pH = 7, and extracted with DCM twice. Organic layers were combined and washed with brine three times, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH : 99/1 to 95/5) to afford the desired product.

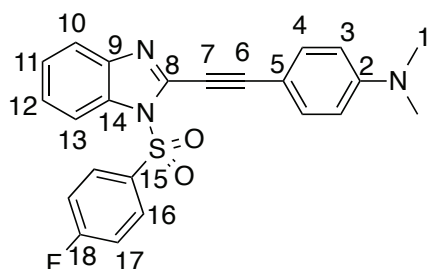
Brown oil.

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 7.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H<sub>22</sub>), 7.70 (m, 1H<sub>13</sub>), 7.5 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.38 (m, 1H<sub>10</sub>), 7.28 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H<sub>23</sub>), 7.30-7.23 (m, 2H<sub>11, 12</sub>), 6.65 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H<sub>3</sub>), 4.55 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H<sub>15</sub>), 4.0 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2H<sub>20</sub>), 3.85 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H<sub>16</sub>), 3.52 - 3.42 (m, 4H<sub>17, 18, 19</sub>), 3.0 (s, 6H<sub>1</sub>), 2.40 (s, 3H<sub>25</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 151.0 ( $\text{C}_8$ ), 144.9 ( $\text{C}_2$ ), 143.2 ( $\text{C}_{24}$ ), 138.4 ( $\text{C}_9$ ), 134.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 133.4 ( $\text{C}_4$ ), 133.1 ( $\text{C}_{21}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{23}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{22}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 111.9 ( $\text{C}_5$ ), 111.8 ( $\text{C}_3$ ), 110.1 ( $\text{C}_{13}$ ), 107.3 ( $\text{C}_6$ ), 97.2 ( $\text{C}_7$ ), 71.0 ( $\text{C}_{17}$ ), 70.7 ( $\text{C}_{18}$ ), 69.8 ( $\text{C}_{19}$ ), 69.3 ( $\text{C}_{20}$ ), 68.9 ( $\text{C}_{16}$ ), 44.7 ( $\text{C}_{15}$ ), 40.1 ( $\text{C}_1$ ), 21.7 ( $\text{C}_{25}$ ).

### Synthesis of F4SBiYB

To a solution of **35a** (1.0 equiv.) in dry DCM was added 4-fluorobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 equiv.) and DMAP (0.1 equiv.). The reaction was stirred at 25°C for 5 h. 1M HCl aqueous solution and DCM were added, the organic layer was extracted with DCM and washed with brine twice, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 8/2) to give the desired product.



Yellow oil.

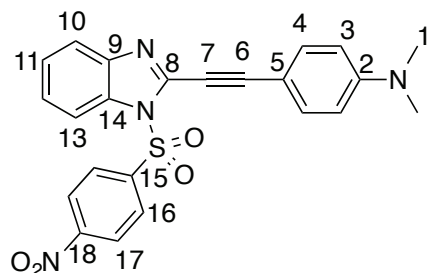
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.12 – 8.08 (m, 3H<sub>13, 17</sub>), 7.68 (dd,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz, 1H<sub>10</sub>), 7.59 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.40 (m, 2H<sub>11, 12</sub>), 7.12 (dd,  $J$  = 8.5, 8.4 Hz, 2H<sub>16</sub>), 6.70 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.04 (s, 6H<sub>1</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 166.3 (d,  $J$  = 258.3 Hz,  $\text{C}_{18}$ ), 151.4 ( $\text{C}_8$ ), 142.8 ( $\text{C}_2$ ), 136.3 ( $\text{C}_9$ ), 134.3 (d,  $J$  = 3.3 Hz,  $\text{C}_{15}$ ), 133.9 ( $\text{C}_4$ ), 132.1 ( $\text{C}_{14}$ ), 130.5 (d,  $J$  = 9.9 Hz,  $\text{C}_{16}$ ), 126.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{12}$ ), 120.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 117.0 (d,  $J$  = 22.9 Hz,  $\text{C}_{17}$ ), 113.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 111.8 ( $\text{C}_3$  and  $\text{C}_5$ ), 106.7 ( $\text{C}_7$ ), 99.9 ( $\text{C}_6$ ), 40.1 ( $\text{C}_1$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -101.16 (m, 1F)

### Synthesis of N4SBiYB

To a solution of **35a** (1.0 equiv.) in dry DCM was added 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 equiv.) and DMAP (0.1 equiv.). The reaction was stirred at 25°C for 5 h. 1M HCl aqueous solution and DCM were added, the organic layer was extracted with DCM and washed with brine twice, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 8/2) to give the desired product.



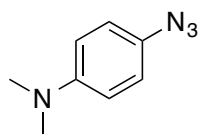
Orange oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.25 (m, 4H<sub>16, 17</sub>), 8.06 (dd,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H<sub>13</sub>), 7.68 (dd,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H<sub>10</sub>), 7.57 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.41 (m, 2H<sub>11, 12</sub>), 6.69 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.04 (s, 6H<sub>1</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 151.5 (C8), 143.4 (C18), 142.8 (C2), 136.1 (C9), 133.9 (C4), 133.4 (C14), 132.0 (C15), 128.8 (C17), 126.35 (C11), 125.9 (C12), 124.8 (C16), 120.7 (C10), 113.4 (C13), 111.8 (C3), 111.6 (C5), 106.1 (C7), 100.7 (C6), 40.1 (C<sub>1</sub>).

## 4.8 Synthesis of triazole spacer with click chemistry

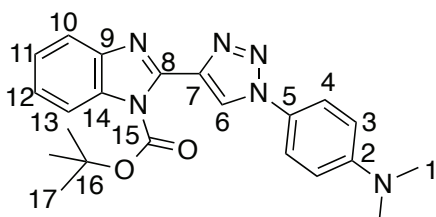
### Synthesis of 4-azido-*N,N*-dimethylaniline (**66**)



To solution of 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (**65**) (1.0 equiv.) in mixture of EtOH/H<sub>2</sub>O (2/1) was added NaN<sub>3</sub> (2.0 equiv.), CuI (0.1 equiv.), DMEDA (0.1 equiv.) and sodium Abscorbate (0.05 equiv.). The mixture was refluxed at 80°C for 2.5 h. The solvent was removed by evaporation and the crude was diluted in EtOAc, washed with water twice. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were combined and washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) to afford the desired product.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 6.92 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.72 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H). (in accordance with literature<sup>[31]</sup>).

### Synthesis of tert-butyl 2-(1-(4-(dimethylamino)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-benzimidazole-1-carboxylate (**67**)



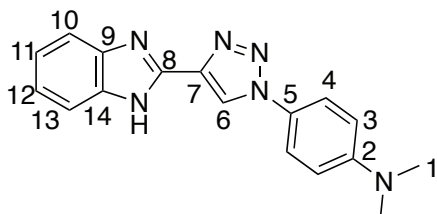
To a solution of **54** (1.0 equiv.) in mixture DMF/water (9/1) (1 M) was added sodium ascorbate (0.2 equiv.), copper sulfate (0.1 equiv.) and **66** (1.0 equiv.). The mixture was stirred at 25°C for 4 h. The mixture was diluted in EtOAc and washed with water, NaHCO<sub>3</sub> solution and twice with LiCl solution, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentration. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 3/7) to afford the desired product **67**.

Brown solid. (m.p. > 260°C)

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.40 (s, 1H<sub>6</sub>), 8.01 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H<sub>10</sub>), 7.80 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H<sub>13</sub>), 7.59 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.41 – 7.35 (m, 2H<sub>11, 12</sub>), 6.77 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.00 (s, 6H<sub>1</sub>), 1.56 (s, 9H<sub>17</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 150.8 ( $\text{C}_2$ ), 148.4 ( $\text{C}_7$ ), 144.7 ( $\text{C}_{15}$ ), 142.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 139.8 ( $\text{C}_8$ ), 133.6 ( $\text{C}_9$ ), 126.3 ( $\text{C}_5$ ), 125.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 124.5 ( $\text{C}_{12}$ ), 122.9 ( $\text{C}_6$ ), 122.1 ( $\text{C}_4$ ), 120.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 114.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 112.3 ( $\text{C}_3$ ), 85.9 ( $\text{C}_{16}$ ), 40.5 ( $\text{C}_1$ ), 27.8 ( $\text{C}_{17}$ ).

### Synthesis of 4-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N,N-dimethylaniline (**68**)

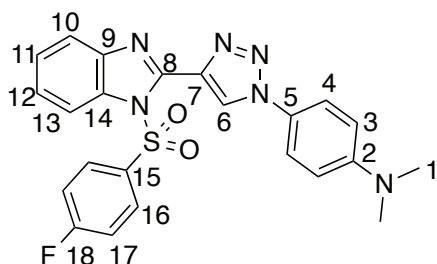


A solution **67** (1.0 equiv.) in dry DCM (1 M) was cooled at  $0^\circ\text{C}$  and TFA (10.0 equiv.) was added dropwise for 2 h. After total completion of starting material, DCM was added and TFA was neutralized with  $\text{NaHCO}_3$  saturated solution and the organic layer was washed with water and brine. The residue was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The crude product was used without other purification.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $60^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 9.20 (s,  $1\text{H}_6$ ), 7.76 (d,  $J$  = 9.2 Hz,  $2\text{H}_4$ ), 7.62 (m,  $2\text{H}_{12,13}$ ), 7.23 (m,  $2\text{H}_{10,11}$ ), 6.87 (d,  $J$  = 9.2 Hz,  $2\text{H}_3$ ), 2.98 (s,  $6\text{H}_1$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 150.4 ( $\text{C}_2$ ), 139.5 ( $\text{C}_8$ ), 138.6 ( $\text{C}_9$ - $\text{C}_{14}$ ), 125.6 ( $\text{C}_5$ ), 122.0 ( $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{11}$ ), 121.6 ( $\text{C}_6$ ), 121.3 ( $\text{C}_4$ ), 114.8 ( $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{13}$ ), 112.1 ( $\text{C}_3$ ), 39.7 ( $\text{C}_1$ ).

### Synthesis of F4SBiTaB



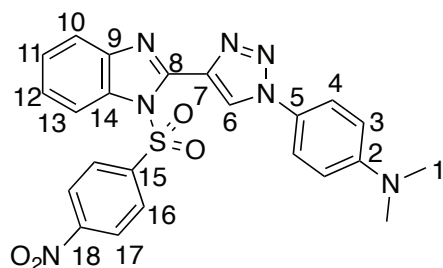
To a solution of **68** (1.0 equiv.) in dry DCM was added 4-fluorobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 equiv.) and DMAP (0.1 equiv.). The reaction was stirred at  $25^\circ\text{C}$  for 30 h. 1M HCl aqueous solution and DCM were added, the organic layer was extracted with DCM and washed with brine twice, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  : 8/2) to give the desired product.

Orange oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  = 8.45 (s,  $1\text{H}_6$ ), 8.24 (m,  $2\text{H}_{16}$ ), 8.11 (m,  $1\text{H}_{10}$ ), 7.79 (m,  $1\text{H}_{13}$ ), 7.64 (d,  $J$  = 9.0 Hz,  $2\text{H}_4$ ), 7.49 - 7.38 (m,  $2\text{H}_{11,12}$ ), 7.18 (m,  $2\text{H}_{17}$ ), 6.82 (d,  $J$  = 9.0 Hz,  $2\text{H}_3$ ), 3.05 (s,  $6\text{H}_1$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  = 166.3 (d,  $J$  = 258.5 Hz,  $\text{C}_{18}$ ), 150.9 ( $\text{C}_2$ ), 143.9 ( $\text{C}_7$ ), 142.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 138.1 ( $\text{C}_8$ ), 134.0 (d,  $J$  = 3.2 Hz,  $\text{C}_{15}$ ), 133.3 ( $\text{C}_9$ ), 131.2 (d,  $J$  = 9.9 Hz,  $\text{C}_{16}$ ), 126.2 ( $\text{C}_5$ ), 126.1 ( $\text{C}_{11}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{12}$ ), 124.3 ( $\text{C}_6$ ), 122.2 ( $\text{C}_4$ ), 121.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 116.9 (d,  $J$  = 22.9 Hz,  $\text{C}_{17}$ ), 114.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 112.5 ( $\text{C}_3$ ), 40.6 ( $\text{C}_1$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  = -101.18 (m,  $1\text{F}$ ).

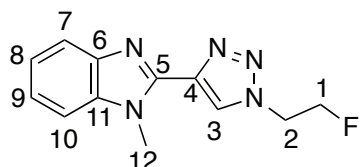
**Synthesis of N4SBiTaB**

To a solution of **68** (1.0 equiv.) in dry DCM was added 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv.), Et<sub>3</sub>N (2.0 equiv.) and DMAP (0.1 equiv.). The reaction was stirred at 25°C for 30 h. 1M HCl aqueous solution and DCM were added, the organic layer was extracted with DCM and washed with brine twice, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 8/2) to give the desired product.

Red oil.

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 8.49 (m, 2H<sub>16</sub>), 8.45 (s, 1H<sub>6</sub>), 8.37 (m, 2H<sub>17</sub>), 7.14 (m, 1H<sub>10</sub>), 7.80 (m, 1H<sub>13</sub>), 7.63 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.53-7.42 (m, 2H<sub>11,12</sub>), 6.82 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H<sub>3</sub>), 3.04 (s, 6H<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 151.2 (C<sub>18</sub>), 151.0 (C<sub>2</sub>), 143.9 (C<sub>7</sub>), 143.6 (C<sub>15</sub>), 142.4 (C<sub>14</sub>), 137.9 (C<sub>8</sub>), 133.3 (C<sub>9</sub>), 129.7 (C<sub>16</sub>), 126.4 (C<sub>11</sub>), 126.1 (C<sub>5</sub>), 125.8 (C<sub>12</sub>), 124.7 (C<sub>17</sub>), 124.1 (C<sub>6</sub>), 122.2 (C<sub>4</sub>), 121.2 (C<sub>13</sub>), 114.2 (C<sub>10</sub>), 112.5 (C<sub>3</sub>), 40.6 (C<sub>1</sub>).

**Synthesis of 1CBiTaF2C**

To a solution of **55** (1.0 equiv.) in mixture DMF/water (9/1) (1 M) was added sodium ascorbate (0. equiv.), copper sulfate (0.5 equiv.) and **59** in solution DMF (1.2 equiv.). The mixture was stirred at 80°C for 17 h. The mixture was diluted in EtOAc and washed with water, NaHCO<sub>3</sub> solution and twice with LiCl solution, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentration. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 99/1 to 98/2) to afford the desired product.

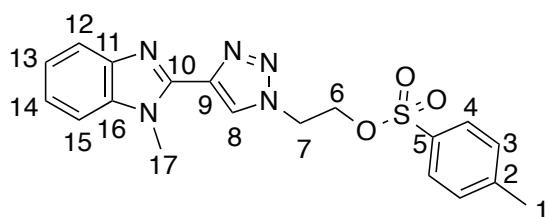
<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 8.48 (s, 1H<sub>3</sub>), 7.76 (m, 1H<sub>10</sub>), 7.42 (m, 1H<sub>7</sub>), 7.34-7.27 (m, 2H<sub>8,9</sub>), 4.82 (dt,  $J$  = 73.6, 4.6 Hz, 2H<sub>1</sub>), 4.79 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H<sub>2</sub>), 4.29 (s, 3H<sub>12</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 144.4 (C<sub>5</sub>), 142.9 (C<sub>6</sub>), 141.3 (C<sub>4</sub>), 136.5 (C<sub>11</sub>), 125.9 (C<sub>3</sub>), 123.2 (C<sub>8</sub>), 122.8 (C<sub>9</sub>), 119.5 (C<sub>10</sub>), 109.8 (C<sub>7</sub>), 81.3 (d,  $J$  = 174.1 Hz, C<sub>1</sub>), 50.9 (d,  $J$  = 20.0 Hz, C<sub>2</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub>).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  = - 221.7 (tt,  $J$  = 46.5, 26.5 Hz).

**Synthesis of 1CBiTaT2C**





To a solution of **55** (1.0 equiv.) in mixture DMF/water (9/1) (1 M) was added sodium ascarbate (0. equiv.), copper sulfate (0.5 equiv.) and **62** (1.2 equiv.). The mixture was stirred at 80°C for 17 h. The mixture was diluted in EtOAc and washed with water, NaHCO<sub>3</sub> solution and twice with LiCl solution, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentration. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 99/1 to 98/2) to afford the desired product.

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  = 8.36 (s, 1H<sub>8</sub>), 7.76 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H<sub>12</sub>), 7.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H<sub>4</sub>), 7.44 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H<sub>12</sub>), 7.36 – 7.29 (m, 2H<sub>13, 14</sub>), 7.24 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H<sub>3</sub>), 4.73 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 2H<sub>7</sub>), 4.50 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 2H<sub>6</sub>), 4.26 (s, 3H<sub>17</sub>), 2.31 (s, 3H<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  = 145.5 (C<sub>5</sub>), 144.1 (C<sub>9</sub>), 142.7 (C<sub>12</sub>), 140.8 (C<sub>10</sub>), 136.3 (C<sub>16</sub>), 132.0 (C<sub>2</sub>), 130.0 (C<sub>3</sub>), 127.8 (C<sub>4</sub>), 125.8 (C<sub>8</sub>), 123.1 (C<sub>13</sub>), 122.7 (C<sub>14</sub>), 119.4 (C<sub>15</sub>), 109.8 (C<sub>12</sub>), 67.4 (C<sub>7</sub>), 49.4 (C<sub>6</sub>), 32.0 (C<sub>17</sub>), 21.5 (C<sub>1</sub>).

## 5 Références bibliographie

- [1] H.-J. Lee, E.-J. Bae, S.-J. Lee, *Nat. Rev. Neurol.* **2014**, *10*, 92-98.
- [2] K. Vekrellis, M. Xilouri, E. Emmanouilidou, H. J. Rideout, L. Stefanis, *The Lancet Neurology*, *10*, 1015-1025.
- [3] L. Yu, J. Cui, P. K. Padakanti, L. Engel, D. P. Bagchi, P. T. Kotzbauer, Z. Tu, *Biorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4625-4634.
- [4] a) D. Le Bars, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1488-1493; b) Z. Li, P. S. Conti, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2010**, *62*, 1031-1051; c) P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998-9033.
- [5] W. E. Klunk, H. Engler, A. Nordberg, Y. Wang, G. Blomqvist, D. P. Holt, M. Bergström, I. Savitcheva, G.-F. Huang, S. Estrada, B. Ausén, M. L. Debnath, J. Barletta, J. C. Price, J. Sandell, B. J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C. A. Mathis, B. Långström, *Ann. Neurol.* **2004**, *55*, 306-319.
- [6] N. Okamura, Y. Shiga, S. Furumoto, M. Tashiro, Y. Tsuboi, K. Furukawa, K. Yanai, R. Iwata, H. Arai, Y. Kudo, Y. Itoyama, K. Doh-ura, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37*, 934-941.
- [7] W. Maetzler, M. Reimold, I. Liepelt, C. Solbach, T. Leyhe, K. Schweitzer, G. W. Eschweiler, M. Mittelbronn, A. Gaenslen, M. Uebele, G. Reischl, T. Gasser, H.-J. Machulla, R. Bares, D. Berg, *Neuroimage* **2008**, *39*, 1027-1033.
- [8] M. T. Fodero-Tavoletti, R. S. Mulligan, N. Okamura, S. Furumoto, C. C. Rowe, Y. Kudo, C. L. Masters, R. Cappai, K. Yanai, V. L. Villemagne, *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *617*, 54-58.
- [9] X. Zhang, H. Jin, P. Padakanti, J. Li, H. Yang, J. Fan, R. Mach, P. Kotzbauer, Z. Tu, *Applied Sciences* **2014**, *4*, 66-78.
- [10] G. Ribeiro Morais, H. Vicente Miranda, I. C. Santos, I. Santos, T. F. Outeiro, A. Paulo, *Biorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7698-7710.
- [11] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.
- [12] A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844.
- [13] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.
- [14] S. Zhang, X. Wang, Y. He, R. Ding, H. Liu, J. Xu, M. Feng, G. Li, M. Wang, C. Peng, C. Qi, *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2394-2401.
- [15] W. Zhang, S. Oya, M.-P. Kung, C. Hou, D. L. Maier, H. F. Kung, *Nucl. Med. Biol.*, *32*, 799-809.
- [16] D. Zornik, R. M. Meudtner, T. El Malah, C. M. Thiele, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1473-1484.
- [17] S. Routier, L. Saugé, N. Ayerbe, G. Coudert, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589-591.
- [18] S. Kim, B. Kim, J. In, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1963-1968.
- [19] E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730-1733.
- [20] J. Raushel, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952-4955.
- [21] A.-S. Cornec, C. Baudequin, C. Fiol-Petit, N. Plé, G. Dupas, Y. Ramondenc, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1908-1915.
- [22] M. S. Jacobson, H. R. Dankwart, D. W. Mahoney, *Appl. Radiat. Isot.* **2009**, *67*, 990-995.
- [23] A. K. Nadipuram, W. M. David, D. Kumar, S. M. Kerwin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4543-4546.
- [24] D. L. Mohler, G. Shen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2082-2087.
- [25] F. Friscourt, C. J. Fahrni, G.-J. Boons, *JACS* **2012**, *134*, 18809-18815.
- [26] A. D. C. Parenty, L. V. Smith, A. L. Pickering, D.-L. Long, L. Cronin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5934-5946.
- [27] Y. Zea-Ponce, S. Mavel, T. Assaad, S. E. Kruse, S. M. Parsons, P. Emond, S. Chalon, N. Giboureau, M. Kassiou, D. Guilloteau, *Biorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 745-753.
- [28] R. Chandra, S. Oya, M.-P. Kung, C. Hou, L.-W. Jin, H. F. Kung, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2415-2423.
- [29] D. Schrigten, H.-J. Breyholz, S. Wagner, S. Hermann, O. Schober, M. Schäfers, G. Haufe, K. Kopka, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 223-232.

## bibliographique

- [30] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4091-4094.
- [31] S. Beckendorf, S. Asmus, C. Mück-Lichtenfeld, O. García Mancheño, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1581-1585.



## Conclusion générale

Les travaux réalisés au cours de cette thèse se sont axés sur deux projets de recherche différents. Le premier s'est focalisé sur le développement de nouveaux réactifs capables d'introduire le groupement  $\text{SCF}_3$  sur des molécules organiques variées et le second sur la synthèse de radioligand pour l'imagerie TEP de l' $\alpha$ -synucléine.

Dans une première partie, les trifluorométhanesulfénamides **1b** et **1d** ont démontré leur capacité à effectuer la réaction de trifluorométhylthiolation électrophile. Le composé **1b** s'est révélé efficace pour trifluorométhylsulfanyler des alcynes terminaux en présence d'une quantité catalytique de base. Des composés carbonylés ont pu également être sulfanylés en milieu basique et acide en présence de **1d**. Le composé **1d** s'est montré plus efficace dans de nombreuses réactions pour former des trifluorométhylthioéthers. Des réactions de substitutions électrophiles aromatiques et des déprotonations sélectives d'hétéroaromatiques ont permis de former un large panel d'arènes et hétéroarènes trifluorométhylthioéthers par réaction avec **1d**. Des couplages d'acides boroniques catalysés au cuivre ont pu également fournir des composés trifluorométhylsulfanylés. Ces méthodologies de synthèse ont été étendues à l'équivalent pentafluoroalkylé de **1d**, ce qui a permis d'introduire le groupement  $\text{SCF}_2\text{CF}_3$  sur un certain nombre de molécules organiques. Un nouveau groupement perfluoré a été étudié. Une réaction de transamination à partir du réactif **1b** et **1d** a conduit à la synthèse de nouvelles molécules comportant le motif  $\text{N-SCF}_3$ , jusqu'à lors très peu étudié dans la littérature.

La seconde partie de cette thèse s'est axée sur la synthèse de radioligand pour l'imagerie TEP de l' $\alpha$ -synucléine. Basé sur un squelette benzimidazole et avec deux types d'espaces, alcyne et triazole, une série de six ligands a été synthétisée. La mise au point d'une voie de synthèse convergente avec des réactions de Sonogashira et des cyclisations de Huisgen a permis d'isoler les précurseurs de radiomarquage et les molécules fluorées froides des radioligands cibles de manière efficace et rapide. Les premières évaluations biologiques sur les agrégats d' $\alpha$ -synucléine ont montré des débuts prometteurs. Les radiomarquages, eux, ont été plus délicats à mettre en place, car les premières molécules radiomarquées se sont révélées sensibles à la radioactivité. Mais tous ces éléments sont prometteurs pour la suite de ce projet.

A termes, l'objectif est de combiner ces deux projets de recherche. En effet, il serait intéressant d'introduire un groupement  $\text{SCF}_3$  sur un radioligand de l' $\alpha$ -synucléine. Cette protéine étant située dans le système nerveux central, ce motif  $\text{SCF}_3$  pourrait augmenter la lipophilie de nos radioligands et donc favoriser leurs passages de la barrière hématoencéphalique. Nos radioligands auraient ainsi une meilleure biodisponibilité.

## **Title : Electrophilic trifluoromethylthiolation reaction and synthesis of radioligand for medicinal imaging of l'α-synuclein**

Part 1 : More and more applications for fluorinated molecules are being found in various fields, from materials to life sciences. In recent years, a growing interest has emerged in the association of the trifluoromethyl group with heteroatoms such as  $\text{CF}_3\text{O}$  or  $\text{CF}_3\text{S}$ . The  $\text{CF}_3\text{S}$  moiety is of particular interest, because of its high hydrophobicity parameter ( $n=1.44$ ). Consequently compounds bearing this group are important targets for various applications, in particular in medicinal chemistry and agrochemistry. However, the majority of previous methods described in the literature use toxic reagents under harsh conditions. Trifluoromethanesulfenamides (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation) have demonstrated their potential in the electrophilic trifluoromethylthiolations. Because of their interesting reactivity, these two generations of shelf-stable reagents are now in the toolbox of organic chemists for the trifluoromethylthiolation of molecules, providing a convenient method to pursue less toxic pathways.

Part 2 : α-synuclein aggregation is a neuropathological hallmark of many neurodegenerative diseases including Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB), collectively termed synucleinopathies. PET imaging can reflect the amount and distribution of alpha-synuclein aggregates in the brain and would be advantageous to use for specific diagnosis of synucleinopathies in presymptomatic stages of disease. We focused our interest onto benzimidazole derivatives as small, planar and  $\pi$ -delocalized compounds to design radiotracers of synuclein aggregates. Compounds based on the association of benzimidazole moiety, rigid linker (alkyne and triazole) and another aromatic part have been designed. The radiolabeling could be performed by nucleophilic substitution with  $\text{K}^{18}\text{F}$  during the last step. With this convergent strategy, we could have access to a large series of molecules to be evaluated.

---

## **Titre : Réaction de trifluorométhylthiolation électrophile et synthèse de radioligands de l'α-synucléine pour l'imagerie médicale TEP**

Partie 1 : De plus en plus de molécules fluorées sont utilisées dans bon nombre de domaines variés, allant des matériaux aux sciences de la vie. Ces dernières années, un intérêt croissant a émergé avec l'association du groupement  $\text{CF}_3$  avec un hétéroatome, comme  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{SCF}_3$ . Le groupement  $\text{SCF}_3$  est très intéressant à cause de son paramètre d'hydrophobie ( $n=1.44$ ). Par conséquent, les composés portant ce groupement sont des cibles importantes pour de nombreuses applications, en particulier en chimie médicinale. Cependant, la majorité des précédentes méthodes décrites dans la littérature utilisent des réactifs toxiques dans des conditions drastiques. Les trifluorométhanesulfénamides (1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération) ont démontré leur potentiel dans la trifluorométhylthiolation électrophile. En raison de leur réactivité intéressante, ces deux générations de réactifs stables sont maintenant dans la boîte à outils de la chimie organique pour la trifluorométhylthiolation de molécules.

Partie 2 : Des agrégats d'α-synucléine sont une caractéristique neuropathologique de nombreuses maladies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson (MP) et la démence à corps de

Lewy (DLB), collectivement appelés synucléinopathies. L'imagerie TEP pourrait révéler la quantité et la distribution des agrégats d' $\alpha$ -synucléine dans le cerveau et serait plus avantageuse à utiliser pour le diagnostic spécifique de synucléinopathies présymptomatiques à différents stades de la maladie. Nous avons concentré nos efforts sur des dérivés de benzimidazole comme composés de petites tailles, plans et  $n$ -délocalisés pour concevoir des traceurs radioactifs des agrégats de la synucléine. Ainsi des structures assemblant des benzimidazoles, un espaceur rigide (alcyne et triazole) et enfin une autre partie aromatique ont été envisagées. Le radiomarquage pourra être effectué par une substitution nucléophile avec  $K^{18}F$  au cours de la dernière étape. Avec cette stratégie convergente, nous pourrions avoir accès à une grande série de molécules à évaluer.

---

## **Discipline**

Chimie organique

---

## **Mots clés**

Trifluorométhylthiolation, trifluorométhylthioéthers, électrophile, trifluorométhanesulfénamide, TEP, radiotraceur, ligand,  $\alpha$ -synucléine, hétérocycle aromatique, imagerie médicale.

## **Key words**

Trifluoromethylthiolation, trifluoromethylthioethers, electrophile, trifluoromethanesulfenamide, PET, radiotraceur, ligand,  $\alpha$ -synuclein, medicinal imaging

---

## **Laboratoire**

Equipe SURCOOF

ICBMS - Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (UMR CNRS 5246)

Bat. Raulin (4ème étage)

Université Claude Bernard - Lyon 1

43 Bd du 11 novembre 1918

69622 Villeurbanne Cedex - France